

## Bilateral Meme Kanseri

Kayihan Engin\*, Mustafa Ünsal\*\*

**ÖZET.** 1206 meme kanseri olgusu içinde saptanan 29 bilateral meme tümörü geriye dönük olarak incelendi. Bilateral meme kanseri sıklığı % 2.4 olarak bulundu. İlk tanı sırasındaki yaş ortalaması 46 idi. Olguların çoğunluğu invazif duktal karsinom olarak belirlendi (% 86). Ellisekiz tümörün 30'u Evre II (% 52), 10'u Evre I (% 17), 10'u Evre IV (% 17) ve 8'i Evre III (% 14) olarak evrelendirildi. Olguların beşi eş zamanlı bilateral hastalık olarak bulundular (% 17). Diğerlerinin 7'si senkron (% 24, ilkinden sonra ilk yıl içinde gelişen) 17'si de asenkron (% 59, aradaki süre 1 yıldan fazla) olarak gelişmişlerdi. İki kanser arasındaki ortalama süre  $2.6 \pm 0.6$  yıldır (medyan 1.2, sınırlar 0-16.7). Ortalama sağkalım  $4.8 \pm 0.7$  yıl (medyan 4.4, sınırlar 0.6-18.2) olarak bulundu. İkinci kanser gelişiminden sonraki sağkalım ise  $2.2 \pm 0.4$  yıldır (medyan 1.4, sınırlar 0.2-8.9). 5 yıllık düzeltilmiş sağkalım % 51 olarak bulundu. Yaş, menopozal durum ve tümör büyüklüğü iki kanser arasındaki süre ile; yaş, tümör büyüklüğü, ilk kanser sırasındaki nodal durum ve iki kanser arasında geçen sürede sağkalım ile uyum gösterdi.

**Anahtar Kelimeler .Bilateral meme kanseri .sağkalım .prognostik faktörler .radyoterapi .kemoterapi.**

### Bilateral Breast Cancers

**SUMMARY.** Twenty-nine bilateral breast carcinoma (58 breast cancers) cases among 1,206 patients with carcinoma of the breast were analyzed retrospectively. The incidence of bilateral carcinoma of the breast among unilateral breast cancer patients was approximately 2.4 %. Median age was 46 years. The majority of the lesions were invasive ductal carcinoma (86 %). Of 58 tumors, 30 were staged as Stage II (52 %), 10 as Stage I (17 %), 10 as Stage IV (17 %) and 8 as Stage III (14 %). Of 29 patients with bilateral breast cancer, 5 presented with simultaneous bilateral disease (a second primary within first month of initial cancer, 17 %), 7 (24 %) with synchronous tumors (a second primary diagnosed within 1 year) where as 17 (59 %) developed asynchronous tumors (a second primary diagnosed after 1 year of the first primary). The mean interval between two cancers was  $2.6 \pm 0.6$  years. Overall survival was  $4.8 \pm 0.7$  years. Mean survival after the second cancer was  $2.2 \pm 0.4$  years. Overall 5-year actuarial survival was calculated to be 51 %. Age, menopausal status and tumor size at the time of initial cancer correlated with the time interval between two cancers. Age, tumor size and nodal status at the time of initial cancer and the time interval between two cancers correlated with the overall survival.

**Key Words .Bilateral breast cancer .survival .prognostic factors .radiotherapy .chemotherapy.**

Erken tanı ve zaman içinde sürekli geliştirilen tedavi teknikleri ile tek taraflı meme kanserlerinde sağkalımın önemli oranda uzaması nedeniyle diğer memede gelişebilecek kanserler daha çok ilgi ka-

zanılmaktadırlar. Bu ilgi bazı cerrahları ilk meme kanseri tanı ve tedavisi sırasında diğer memeden de random biopsi almaya ve bu olguların izlemi sırasında karşı memeye daha fazla önem göstermeye itmiştir. Hastalığın bazı araştırmalarda gösterilen multifokal özelliği de bu düşüncüyü güçlendirmiştir. Tümör kayıt araştırmalarına göre bilateral meme kanseri insidansı değişik çalışmalarda % 1 ile % 20 arasında değişmektedir<sup>1-7</sup>. Toplum<sup>4-8</sup> ve hastane<sup>5,9-13</sup> bazında yapılan çalışmalarda da ikin-

\* Okmeydanı Hastanesi, Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi.

\*\* Okmeydanı Hastanesi, Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi, Klinik Şefi.

Geliş Tarihi: 11.1.1993

Kabul Tarihi: 7.7.1993

ci kanser için sıklık oranları her 1000 kadın-yıl için 3-10 arasında verilmektedir. Yapılan çalışmalarda en önemli prognostik faktörler olarak tümör büyüklüğü, tutulan aksiller nod sayısı ve ilk kanser sonrasındaki tedavinin yeterliliği gösterilmiştir. Teorik olarak da bilateral meme kanserlerinin daha erken ve yeterli bir biçimde tedavisi sağkalımı arttırmalıdır. Bu çalışmanın amacı 1980 ve 1984 yılları arasında merkezimize başvuran meme tümörü olgularında saptanan 29 bilateral meme kanseri olgusunun retrospektif analizini yaparak bilateral meme kanserlerinin ülkemizdeki durumunu aydınlatmaya çalışmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1980-84 yılları arasında Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi'ne kabul edilen 1206 meme kanseri olgusu arasında saptanan 29 bilateral meme kanseri olgusu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bilateral meme kanseri insidansı, çalışmamızda % 2.4 olarak bulunmuştur. Karşı taraftaki meme kanseri tanısı fizik muayene, mamografi ve histopatoloji ile konmuştur. Her hastada karşı memenin ilk kanser tedavisi sırasında mamografisi alınmıştır. Bu 29 olgunun kayıtları histoloji, klinik T evresi, klinik AJC evresi, patolojik aksiller nod durumu, lokal başarısızlık, uzak metastaz ve menapoz durumu açısından değerlendirilmiştir. İlk tanı sırasında medyan yaş 46 idi (sınırlar 26-69). Olguların 19'u premenopozal (% 66), diğerleri de postmenopozal (% 34) idi. Büyük çoğunlukta sigara anamnezi negatifti (% 86). Olguların büyük çoğunluğunda histopatoloji invazif duktal karsinoma idi (% 86. Bakınız Tablo: I). İlk tanı sırasında onüç olguda sol meme (% 45), 11 olguda sağ meme (% 38) tutulurken, 5 olguda her iki memede birden kanser saptanmıştı (% 17). Yine ilk tanı sırasında aksiller lenf nodunun patolojik durumu 20 hastada saptanmıştı (% 69). Östrojen ve progesteron reseptör proteinlerine ilişkin bilgiler elde edilemedi.

### Tedavi

İlk kanser sonrasında 24 olguya unilateral mastektomi uygulanmıştı (% 83). İki olguda bilateral mastektomi (% 8) uygulanırken bir olguda lumpektomi, bir olguda ise yalnızca biopsi uygulanmıştı (% 3). Bir diğer olgu medikal nedenlerle inoperabl kabul edilmişti. Dokuz olguda postoperatif yalnızca biopsi uygulanmıştı (% 3). Bir diğer olgu medikal nedenlerle inoperabl kabul edilmişti. Dokuz olguda postoperatif tedavi olarak radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu (% 31), 7'sinde kemoterapi

**Tablo: I-** 29 olguda (58 meme tümörü) hasta ve tümör karakteristikleri

Parametre	Sayı	Yüzde, %
<b>Yaş *</b>		
< 30	3	10
30 - 39	7	24
40 - 49	8	28
50 - 59	6	21
> 60	6	17
<b>Patoloji</b>		
Non-invazif İntraduktal	2	3
Paget hastalığı	1	2
İnvazif duktal	50	86
Tubulo-lobular	2	3
Meduller	3	6
<b>Klinik T evre</b>		
T1	10	17
T2	34	59
T3	6	10
T4	8	14
<b>Klinik AJC evre</b>		
Evre I	10	17
Evre II	30	52
Evre III	8	14
Evre IV	10	17
<b>Patolojik N evre</b>		
N0	17	29
N1	24	41
N2	3	6
Bilinmiyor	14	24
<b>Menapoz durumu *</b>		
Premenopozal	19	66
Postmenopozal	10	34

\* İlk tanı sırasında

ve/veya hormonoterapi (% 24), 7'sinde yalnızca radyoterapi (% 24) ve birinde de yalnızca hormonoterapi (% 3) uygulanmıştı. Beş olguda ise cerrahi sonrası tedavi uygulanmamıştı (% 18).

Karşı tarafta meme tümörü saptandıktan sonra ise 22 olguda mastektomi (% 77), birinde kuadrantektomi (% 3) ve birinde lumpektomi (% 3) uygulanmıştı. Dört olguda ise yalnızca biopsi ile yetinilmişti (% 14). Bir diğer hasta medikal olarak inoperabl bulunmuştu (% 3). Postoperatif olarak 14 olguda yalnızca kemoterapi (% 48), 6 olguda radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu (% 21), 4 olguda yalnızca radyoterapi (% 14) ve bir olguda da yalnızca hormonoterapi (% 3) uygulanmıştı. Dört olguda cerrahi sonrası tedavi uygulanmamıştı (% 14).

### Radyoterapi

İlk tanı sonrasında radyoterapi genel olarak postoperatif olarak Co<sup>60</sup> cihazı kullanılarak göğüs duvarına karşılıklı tanjansiyel alanlar ile verildi. Ortalama doz 5-6 hafta içinde 53 ± 2 Gy (sınırlar 50-66 Gy) idi. Aksiller apeks, supraklaviküler bölge ve karşı

tarafli mammarian lenf nodları da 45-50 Gy dolaylı-rından total doz aldı.

Meme kanserinde ise, genel olarak alanların birbir-lerine çakışmasıyla oluşan teknik zorluklar nede-niyle ameliyat sonrası radyoterapi verilmemişti. Radyoterapi uygulanan olgularda ise total doz  $53 \pm 2$  Gy (sınırlar 50-64 Gy) idi.

### Kemoterapi

İlk ve kontralateral meme kanseri sonrasında 36 olguya adjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Kemote-rapi 19 olguda (% 53) cyclophosphamide, metho-trexate ve 5-fluorouracil (CMF) ve 10 olguda (% 28) 5-fluorouracil, adriamycin ve cyclophospha-mide (FAC) şeklinde idi. Bazı olgularda hormonal terapi de (tamoxifen) tedaviye eklenmişti. Kemote-rapi kürlerinin sayısı 6-12 arasında değişiyordu.

### Analiz Yöntemi

Tümörler aşağıdaki şekilde tanımlandı:

**Eş zamanlı bilateral hastalık:** İlk kanserin ortaya çı-kışından sonra ilk ay içinde karşı tarafta gelişen meme kanseri.

**Senkron tümörler:** İlk tanıdan sonra ilk yıl içinde karşı tarafta gelişen meme kanseri ve

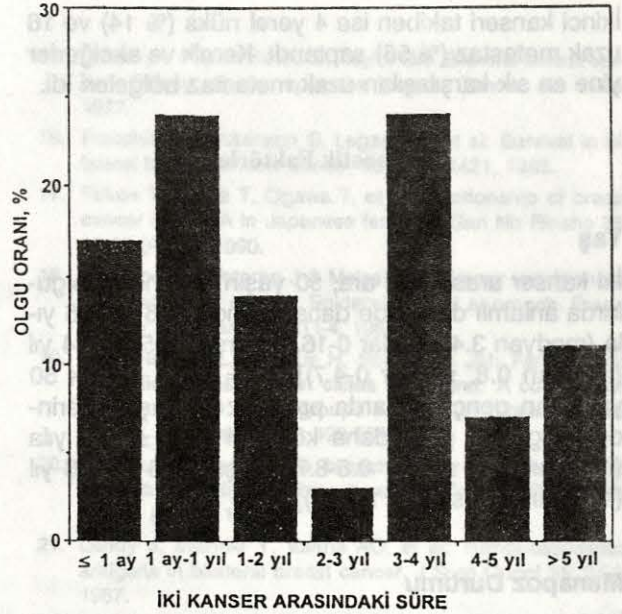
**Asenkron tümörler:** İlk kanser tanısından sonra en az 1 yıl geçtikten sonra gelişen tümörler.

İki kanser arasındaki ara, ilk kanser tedavisinin ta-mamlanmasından ikinci kanser tanısına kadar ge-çen süre olarak hesaplandı. Sağkalım tedavinin ta-mamlandığı tarihten ölüme ya da son izleme kadar geçen süre olarak alındı. Güvenlik araları ortalamı-nın standart hatasını belirtir. Ortalamalar arasındaki fark anlamlılıkları t-testi ya da Pearson's Chi-kare testi kullanılarak bulunmuştur. 5 yıllık düzeltilmiş sağkalım da hesaplandı.

### Sonuçlar

#### Sağkalım

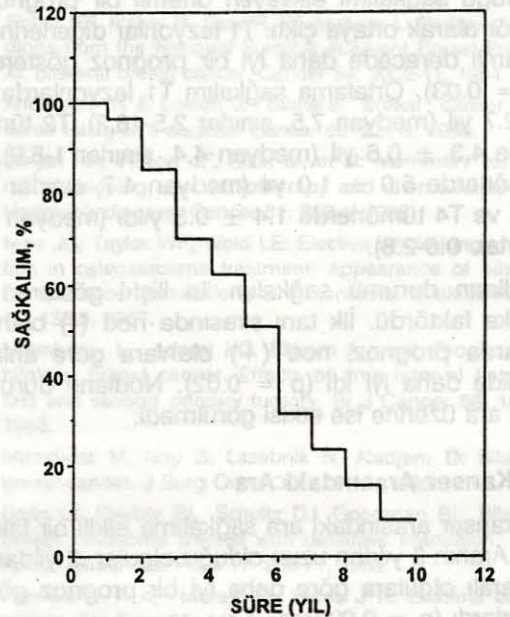
Toplam 29 olgunun 5'inde eş zamanlı bilateral has-talık (% 17), 7'sinde senkron tümörler (% 24) ve 17'sin de de asenkron tümörler (% 59) saptan-mıştır. İki kanser arasındaki süreler Şekil: 1'de gös-terilmiştir. Ortalama süre  $2.6 \pm 0.6$  yıldır (medyan 1.2, sınırlar 0-16.7). On olgu son izlemede hastalık-sız (NED) bulundu (% 34). İzlem sırasında 5 olgu bilateral meme kanseri nedeniyle kaybedildi (% 17). Bir olguda üçüncü bir primer kanser (over kanseri) saptandı. İkinci kanser sonrasında ortala-ma sağkalım  $2.2 \pm 0.4$  yıldır (medyan 1.4 sınırlar 0.2-



Şekil: 1

Çift taraflı meme kanserli 29 olguda iki kanser arasındaki süreler

8.9). Tüm olarak sağkalım ise  $4.8 \pm 0.7$  yıl (ortalama değer 44.4, sınırlar 0.6-18.2) olarak bulunurken 5 yıllık düzeltilmiş sağkalım % 51 olarak hesaplandı (Şekil: 2).



Şekil: 2

29 çift taraflı meme kanseri olgusunda düzeltilmiş sağkalım (5 yıllık sağkalım % 51 idi)

### Nüksler ve Uzak Metastazlar

İlk kanser sonrasında 4 lokal nüks (% 14) ve 2 uzak metastaz (% 7 kemik ve akciğer) saptandı.

İkinci kanseri takiben ise 4 yerel nüks (% 14) ve 16 uzak metastaz (% 55) saptandı. Kemik ve akciğerler yine en sık karşılaşılan uzak metastaz bölgeleri idi.

### Prognostik Faktörler

#### Yaş

İki kanser arasındaki ara, 50 yaşın üzerindeki olgularda anlamlı derecede daha uzundu [ $4.6 \pm 1.6$  yıla (medyan 3.4, sınırlar 0-16.7) karşılık  $1.5 \pm 0.4$  yıl (medyan 0.8, sınırlar 0-4.7)],  $p = 0.02$ . Ancak 50 yaşından genç olgularda prognoz 50 yaşın üzerindeki olgulara göre daha kötü idi [ $3.9 \pm 0.6$  yıla (medyan 3.9, sınırlar 0.6-8.7) karşılık  $6.6 \pm 1.6$  yıl (medyan 5.3, sınırlar 1-18.2)],  $p = 0.06$ .

#### Menapoz Durumu

İki kanser arasındaki süre postmenapozal olgularda daha uzundu [ $4.1 \pm 1.7$  yıla (medyan 2.5, sınırlar 0-16.7) karşılık  $1.8 \pm 0.4$  yıl (medyan 1, sınırlar 0-5.2)],  $p = 0.087$ . Menapoz durumunun ise sağkallıma etkisi görülmedi ( $p = 0.25$ ).

#### T Evresi ve Nodların Durumu

Tümör büyüklüğü (T Evresi) ara ile dolaylı bir ilişki gösteriyordu. Ayrıca, ilk tanı sırasındaki tümör büyüklüğü sağkallımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıktı. T1 lezyonlar diğerlerinden anlamlı derecede daha iyi bir prognoz gösterdiler ( $p = 0.03$ ). Ortalama sağkallım T1 lezyonlarda  $8.8 \pm 2.7$  yıl (medyan 7.5, sınırlar 2.5-18.2), T2 tümörlerde  $4.3 \pm 0.6$  yıl (medyan 4.4, sınırlar 1-8.9), T3 tümörlerde  $5.0 \pm 1.0$  yıl (medyan 4.7, sınırlar 1.9-7.1) ve T4 tümörlerde  $1.4 \pm 0.5$  yıldır (medyan 1.2, sınırlar 0.6-2.8).

Nodların durumu sağkallım ile ilişki gösteren bir başka faktördü. İlk tanı sırasında nod (-) olan olgularda prognoz, nod (+) olanlara göre anlamlı şekilde daha iyi idi ( $p = 0.02$ ). Nodların durumunun ara üzerine ise etkisi görülmedi.

#### İki Kanser Arasındaki Ara

İki kanser arasındaki ara sağkallıma etkili bir faktördü. Aranın 2 yıldan uzun olduğu olgular, 2 yıldan kısa aralı olgulara göre daha iyi bir prognoz gösteriyorlardı ( $p = 0.002$ ).

### Tartışma

Karşı memede gelişebilecek kanserli metastazlardan ayırdedebilmek zor olmakla birlikte, Beller ve arkadaşları bu tür lezyonların çok büyük çoğunluğu-

nun ikinci primer tümör gelişimleri olduğunu göstermişlerdir<sup>14</sup>. İkinci kanserin tanınması temelde, ilk tümörden histolojik olarak ayırd edilmesine dayanır. Bildirilen insidanslar değişmektedir. Bazı araştırmacılar % 14-20 gibi yüksek çift taraflılık oranları vermekle birlikte<sup>15</sup>, Fracchia ve arkadaşları çift taraflı invazif kanser insidansının yaklaşık % 5 olduğunu öne sürmüşlerdir<sup>16</sup>. Aynı araştırmacılar bunların % 1.5'inin senkron, % 3.5'inin de asenkron olarak geliştiklerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda insidans % 2.4 olarak bulunurken bu olguların % 17'si eş zamanlı bilateral hastalık, % 24'ü senkron ve % 59'u asenkron gelişen tümörlerdi.

Gelişen ikinci primer kanserin hastanın hayatındaki riski çok arttırması nedeniyle bazı araştırmacılar risk faktörleri üzerinde durmuşlardır. Yokoe ve arkadaşları çift taraflı meme kanseri olgularının HLA tiplmesi ile saptanabileceğini bildirmişlerdir<sup>17</sup>. Diğer bazıları ise aile anamnezi ve genetik özellikler üzerinde durmuşlardır<sup>18-23</sup>.

Stalsberg ve arkadaşları lobüler ve tübüler karsinom insidansının artmış olduğunu saptamışlardır<sup>24</sup>. Fisher ve arkadaşları ilk tanıdaki tümör büyüklüğünü, meme başı tutulumunu, nodal sinüs histiositosisinin bulunmamasını ve lobüler karsinomu önemli prognostik faktörler olarak bulmuşlardır<sup>25</sup>. Radyoterapi ve kemoterapi sonrası çift taraflı kanser riskinin arttığına ilişkin sonuçlar da bildirilmiştir<sup>26-28</sup>.

Çalışmamızda, ilk tanı sırasındaki yaş, menopoz durumu ve tümör büyüklüğü iki kanser arasındaki ara ile ilişki gösterirken, yine ilk tanı sırasındaki yaş, tümör büyüklüğü, nodların durumu ve iki kanser arasındaki ara ile sağkallım arasında da anlamlı bir ilişki ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda da iki kanser arasındaki süre en önemli prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır ve bu durum diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Holmberg ve arkadaşları ve Michowitz ve arkadaşları bu aranın çift taraflı meme kanseri prognozu üzerindeki etkisini vurgulamışlardır<sup>29,30</sup>. Ara uzadıkça sağkallım artmaktadır.

Serimizde 5 yıllık düzeltilmiş sağkallım % 51 olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada çift taraflı meme kanserlerinde, tek taraflı meme kanserine benzer sağkallımlar elde edilebileceği vurgulanmıştır<sup>31-34</sup>. Solin ve arkadaşları Evre I ve II 30 bilateral meme kanseri olgusunda primer radyoterapi ile % 79, 5 yıllık hastaliksız sağkallım (NED) ve % 72 relapsiz sağkallım bildirmişlerdir<sup>31</sup>. Böylece belirleyici radyoterapinin bilateral meme kanseri tedavisinde önemli bir alternatif olabileceğini ortaya koymuşlardır. Pomerantz ve arkadaşları da asenkron çift taraflı meme kanserlerinde % 59 gibi 5 yıllık sağkallım bildirmişlerdir<sup>32</sup>.

Karşı memenin daha sık klinik muayenelerle izlenmesi, mamografi, yüksek risk gösteren seçilmiş olgularda karşı memeden biopsilerin alınması, ikinci meme kanserinin erken tanınma oranını arttıracak ve daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Dr. Kayıhan ENGİN

Thomas Jefferson University

Dept. of Radiation Oncology & Nuclear Medicine

Bodine Center for Cancer Treatment

Tel: 215 - 955 - 5953 Fax: 215 - 955 - 5331

Philadelphia, PA 19107 - 5097 U.S.A.

### Kaynaklar

1. Farrow JH: Bilateral mammary cancer. *Cancer* 9: 1182-1188, 1956.
2. Lewis TR, Casey J, Buerk CA, Cammack KV: Incidence of lobular carcinoma in bilateral breast cancer. *Am J Surg* 144: 635-638, 1982.
3. Michowitz M, Noy S, Lazebnik N, et al: Bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 30: 109-112, 1985.
4. Mueller CB, Ames F: Bilateral carcinoma of the breast: Frequency and mortality. *Can J Surg* 21: 459-465, 1978.
5. Robbins GF, Berg SW: Bilateral primary breast cancers: A prospective clinicopathological study. *Cancer* 17: 1501, 1964.
6. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, et al: Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer* 57: 597-602, 1986.
7. Bodian C & Haagensen CD: Bilateral carcinoma of the breast. In: Haagensen CD, ed. *Diseases of the breast* (3rd edition). Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 440-461, 1986.
8. Prior P & Waterhouse JAH: Incidence of bilateral tumors in a population-based series of breast cancer patients. 1. Two approaches to an epidemiological analysis. *Br J Cancer* 37: 620, 1978.
9. Haagensen CD: *Disease of the breast*. Saunders, Philadelphia, pp. 449, 1971.
10. Fukami A, Kasumi F, Hori M, et al: Bilateral primary breast cancer treated at the Cancer Institute Hospital, Tokyo. In: *Breast Cancer* (Ed. Lewison et al.), New York: Alan Liss Inc., pp. 525, 1977.
11. Schottenfeld D & Berg J: Incidence of multiple primary cancer, IV. Cancers of the female breast and genital organs. *J Natl Cancer Inst*, 46: 161, 1971.
12. McCredie JA, Inch WR, Alderson M: Consecutive primary carcinomas of the breast. *Cancer*: 35: 1472.
13. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, et al: Second primary cancers of the breast: Incidence and risk factors. *Br J Cancer* 49: 79-85, 1984.
14. Beller FK, Nienhaus H, Niedner W, Holzgreve W: Bilateral breast cancer: The frequency of undiagnosed cancers. *Am J Obstet Gynecol* 155: 247-55, 1986.
15. Urban JA, Papachristou D, Taylor BA: Bilateral breast cancer: Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 40: 1968, 1977.
16. Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A, et al: Survival in bilateral breast cancer. *Cancer* 55: 1414-1421, 1985.
17. Yokoe T, Ishida T, Ogawa T, et al: Relationship of breast cancer and HLA in Japanese females. *Gan No Rinsho* 36: 29-33 (Abst.), 1990.
18. Kelmendi de Ustaran J & Meiss RP: Primary synchronous bilateral breast cancer: Epidemiological approach. *Breast Cancer Res Treat* 12: 311-4, 1988.
19. Tryggvadottir L, Tulinius H, Robertson JM: Familial and sporadic breast cancer cases in Iceland: A comparison related to ABO blood groups and risk of bilateral breast cancer. *Int J Cancer* 42: 499-501, 1988.
20. Nomizu T, Abe R: The breast cancer-prone family: Clinical study of familial breast cancer. *Gan No Rinsho* 33: 477-81 (Abst.), 1987.
21. Lundy J, Mishriki Y, Varma AO, et al: Tumor-associated antigens in bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 35: 24-9, 1987.
22. Goldstein AM, Haile RW, Marazita ML, Paganini-Hill A: A genetic epidemiologic investigation of breast cancer in families with bilateral breast cancer. I. Segregation analysis. *J Natl Cancer Inst* 78: 911-8, 1987.
23. Chaudary M A, Millis R R, Bulbrook R D, Hayward J L: Family history and bilateral primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 5: 201-5, 1985.
24. Stalsberg H, Thomas DB, Noonan EA: Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 44: 399-409, 1989.
25. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. XI. Bilateral breast cancer. *Cancer* 54: 3002-11, 1984.
26. Anderson N & Lokich J: Bilateral breast cancer after cured Hodgkin's disease. *Cancer* 65: 221-3, 1990.
27. Janjan NA, Wilson JF, Gillin M, et al: Mammary carcinoma developing after radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 61: 252-4, 1988.
28. Ivins JC, Taylor WF, Wold LE: Elective whole-lung irradiation in osteosarcoma treatment: Appearance of bilateral breast cancer in two long-term survivors. *Skeletal Radiol* 16: 133-5, 1987.
29. Holmberg L, Adami HO, Ekborn A, et al: Prognosis in bilateral breast cancer. Effects of time interval between first and second primary tumors. *Br J Cancer* 58: 191-4, 1988.
30. Michowitz M, Noy S, Lazebnik N, Aladjem D: Bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 30: 109-12, 1985.
31. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL: Bilateral breast carcinoma treated with definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 263-71, 1989.
32. Pomerantz R A, Murad T, Hines J R: Bilateral breast cancer. *Am Surg* 55: 441-4, 1989.
33. Berte E, Buzdar AU, Smith TL, Hortobagyi GN: Bilateral primary breast cancer in patients treated with adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 11: 114-8, 1988.