

BİLATERAL MEME KANSERİ Bilateral breast cancer

Hilmi Kocaoğlu¹, Muammer Karaayvaz¹, Ayhan Koyuncu², Ferruh Balaban²,
Ragıp Çam³, Muttalip Ünal³

Özet: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1990-1994 yılları arasında histolojik olarak meme kanseri teşhisi alan 223 hasta analiz edildi. Bu 223 hastanın 14'ü (% 6.2) bilateral meme kanseriydi. Beş hastada (% 2.0) meme kanseri senkron, 9 hastada (% 4) metakrondu. Bilateral meme kanserli olgularımız klinik özellikleri ile literatür verileri ışığı altında yorumlanmıştır. Aile hikayesi, benign meme patolojileri ve ilk doğumun 30 yaş üzerinde olması karşı memede kanser gelişme riskini artıran faktörler olarak görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bilateral meme kanseri, Risk faktörleri

Meme çift organdır, dolayısıyla kanserlerinin de bilateral olması söz konusudur. Chaudary (1) bilateral meme kanserinin (BMK) ilk defa 1800 yılında William Nisbet tarafından rapor edildiğini bildirmiştir. Graham (2) ise BMK ait ilk makalenin 1921 yılında Kilgore tarafından yayınlandığını bildirmektedir. Günümüzde bir çok çalışmada BMK sıklık ve prognoz açısından irdelenmektedir. Tartışmalı olmakla birlikte, bir memesinde kanseri bulunan hastada karşı memede kanser gelişim riski her yıl için % 1 artarken, genel popülasyona göre de ikinci kanser gelişiminin de 5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (3,4). Foote ve Stewart (5) ise bir memedeki kanserin diğer memedeki kanser gelişimi için en önemli risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu makalede 1990-1994 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA
Cerrahi Onkoloji, Uzm.Dr.¹, Prof.Dr.³, Cerrahi. Araş.Gör.Dr.².

Geliş tarihi: 8 Ocak 1996

Summary: 223 patients with breast carcinoma which diagnosed and treated in Surgical Oncology Division of Ankara University Medical School Hospital between 1990-1996 were analyzed retrospectively. Fourteen of these patients (14/223 % 6.2) had bilateral breast cancer. In five cases (% 2.0), the cancer was synchronous and in nine cases (% 4.0), it was metachronous. The clinical specifications of patients with bilateral breast carcinoma were interpreted under the light of literature. Family history, benign breast pathologies and the first parity above 30 years old were seen as factors which rise the risk of bilateral breast cancer on the other side.

Key Words: Bilateral breast cancer, Risk factors

Dalı'nda meme kanseri nedeniyle tedavi edilen 223 hastadan 14'nü teşkil eden bilateral meme kanseri olguları klinik özellikleri ile değerlendirilmiş ve risk faktörleri literatür sonuçları paralelinde yorumlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalında 1990-1996 yılları arasında meme kanseri tanısı ile tedavi ve takip edilen 223 hastanın dosyaları taranarak, anamnez özellikleri, ameliyat raporları, doktor gözlemleri, tedavi şemaları, patolojik özellikleri dikkatlice incelenmiş ve kaydedilmiştir. Bu hastalardan bilateral meme kanseri olanlar tesbit edilip meme kanserinde bilateralliği artıran risk faktörleri açısından literatür ışığında yorumlanmıştır.

BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda dört yılda üçü erkek olmak üzere

223 meme kanserli hasta tedavi edildi. Bunlardan BMK olan 14'ü (% 6.2) incelendi. Beş hasta (% 2.0) senkron (iki memedeki kanser aynı zamanda veya tedaviden sonraki üç ay içerisinde karşı memesinde kanser tesbit edilen hastalar) meme kanserliken 9 hasta (% 4.0) metakron (ikinci memesindeki kanseri birinci memesindeki kanserinin tedavisinden en az 4 ay sonra teşhis edilen hastalar) meme kanserliydi.

İlk kanser tanısında olguların median yaşı 41 olup 9'u premenopozal 5'i postmenopozal dönemeydi. Senkron kanserli olgularda kanser gelişme süreleri 0-3 ay, metakron 9 olguda 12-18 aydır (ortalama 15 ay). Anamnez özellikleri incelendiğinde 7 hastanın birinci derece yakınlarında meme kanseri hikayesi vardı. Beş hastada benign meme hastalığı ve 4 olguda en az bir yıl süreyle oral kontraseptif ilaç kullanımı söz konusuydu. Hastaların hepsi en az iki doğum yapmıştı. Beş hastada ilk doğum yaşı 30 yaş üzerindeyken 20 yaş altında doğum yapan hasta yoktu. Diğerlerinin ilk doğum yaşı 22-28 arasındaydı.

Senkron meme kanserli hastalarda teşhis, fizik muayenede bulunan kitlenin mamografik ve sitolojik incelemeleri ile konulmuştur. Senkron kanserli beş hastanın TNM sınıflamasına göre ikisinde kanserler aynı evredeydi, üçünde farklı evredeydi ve sadece bir hastada kanserler simetrik yerleşim gösteriyordu (Tablo I). Senkron meme kanserli olgularda evrelendirme, tedavi yaklaşımları ve takip süreleri tablo II'de gösterildiği şekilde yapıldı.

Senkron kanserli hastalara adjuvan kemoterapi ortalama 1 yıl süreyle uygulanmıştır. Bu hastaların 4'ünün histopatolojisi infiltratif duktal karsinom iken 17 ay sonunda kaybedilen hastanın histopatolojik tanısı ise lobuler karsinomdu.

Dokuz metakron kanserli hastanın ilk tümörleri dikkate alınarak TNM sınıflamasına göre yapılan evrelendirmede 2 hasta evre-II, 3 hasta evre IIIA ve 4 hasta evre -IIIB idi. Metakron tümörlerde birinci ve ikinci tümörler arasındaki zaman aralığı ortalama 15 aydı. Hastaların 8'inin histopatolojisi

infiltratif duktal karsinom olmasına karşılık biri lobuler karsinomdu. Bütün metakron kanserli hastalarda, ikinci memedeki kanserler in-situ komponentler içeriyordu. Metakron kanserlerde zaman aralığı, lokalizasyonları ve tümörlerin evresi tablo III'de görüldüğü şekildedir. Metakron kanserli tüm olgularda evrelendirme, tedavi yaklaşımları ve takip süreleri tablo IV'de gösterilmiştir.

Üç hastanın birinci tümörlerinde İntraarteriyel Kemoterapi, FAM (5 Flourourasil, Adriamisin, Mitomisin-C) protokolü şeklinde Seldinger yöntemiyle iki kür neoadjuvan olarak uygulandı. Cerrahi tedaviyi takiben de bir yıl süreyle sistemik olarak uygulandı.

Birinci tümörleri evre - IIIB olan 4 hastaya CMF protokolü 4 kür neoadjuvan uygulanıp, cerrahi takiben de tedavilerine sistemik kemoterapi + radyoterapi şeklinde devam edildi.

Senkron ve metakron tümörlerde her memeden hazırlanan histolojik preparatlar bir patolog tarafından incelendi. Karşı memede in-situ değişiklikler görülmesi, ikinci tümörün birinci tümörden farklı histopatolojik yapıya sahip olması, tümörlerin histolojik gradelerinin farklı olması ve uzak metastazi bulunmadan karşı memede kanser bulunması durumunda ikinci lezyon primer olarak kabul edildi.

Tablo I. Senkron meme kanserlerin lokalizasyonları ve evreleri

| No | Sağ | Evre | Sol | Evre |
|----|-----|------|---------|------|
| 1 | ÜİK | IIA | ÜDK | IIIA |
| 2 | ÜDK | IIIA | ADK+AİK | IIB |
| 3 | ÜDK | IIB | ÜDK | IIIA |
| 4 | ÜİK | IIA | ÜDK | IIA |
| 5 | ÜDK | IIB | ÜİK | IIB |

ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran, ADK: Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran

Tablo II. Senkron meme kanserli hastalarda tedavi yaklaşımları ve takip süreleri

| Hasta | I. Meme (Sağ) | | ER | II. Meme (Sol) | | Uzak Metastaz Ay | Yaşam Ay |
|-------|---------------|-------------|-----|----------------|-------------|---------------------|-------------|
| | Evre | Tedavi | | Evre | Tedavi | | |
| 1 | IIA | MRM+KT(CFM) | - | IIIA | MRM+KT(CMF) | - | 32H'sız |
| 2 | IIIA | MRM+KT(CMF) | - | IIB | MRM+KT(CMF) | - | 28H'sız |
| 3 | IIB | MRM+KT(CMF) | - | IIIA | MRM+KT(CMF) | 12 | 17Ex |
| 4 | IIA | MRM+HT(T) | +++ | IIA | MRM+HT(T) | - | 12H'sız |
| 5 | IIB | MRM+HT(T) | +++ | IIB | MRM+HT(T) | - | 27H'sız |

ER: Estrogen Reseptörü, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, KT: Kemoterapi, CMF: Cyclophosphamide, Methotrexat, 5-Flourouracil, HT: Hormonoterapi, T: Tamoxifen, H: Hastalık

Tablo III. Metakron meme kanserlerin zaman intervalleri, evreleri ve lokalizasyonları

| No | I. Tümör | Evre | Serbest Aralık (ay) | II. Tümör | Evre |
|----|-------------|------|---------------------|-------------|------|
| 1 | Sol AİK+ÜİK | IIB | 12 | Sağ ADK+ÜDK | IIA |
| 2 | Sol ÜDK | IIB | 12 | Sağ ÜDK+RA | IIB |
| 3 | Sol AİK+ÜDK | IIB | 13 | Sağ AİK+ADK | IIIA |
| 4 | Sol ÜDK+ADK | IIB | 16 | Sağ ADK+RA | IIIA |
| 5 | Sağ ÜDK+RA | IIIA | 17 | Sol ÜDK | IIIA |
| 6 | Sol ÜİK+ÜDK | IIIA | 14 | Sağ ÜDK | IIA |
| 7 | Sol ÜDK+ÜİK | IIIA | 13 | Sağ RA+AİK | IIA |
| 8 | Sol ÜİK | IIA | 18 | Sağ ÜDK | IIB |
| 9 | Sağ ÜDK | IIB | 17 | Sol ÜDK | IIB |

AİK: Alt iç kadran, ADK: Alt dış kadran, RA: Retroareolar, ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran

Tablo IV. Metakron meme kanserli hastalarda tedavi yaklaşımları ve takip süreleri

| Hasta | I. Meme | | SA (ay) | II. Meme | | Uzak Metastaz* Ay | Yaşam* Ay |
|-------|---------|-------------|------------|----------|------------|----------------------|--------------|
| | Evre | Tedavi | | Evre | Tedavi | | |
| 1 | IIB | SKT+BM+RT | 16 | IIA | MRM+SKT | (16+8):24 | 38Ex |
| 2 | IIB | SKT+BM+RT | 12 | IIB | MRM+SKT | (12+12): 24 | 36Ex |
| 3 | IIB | SKT+BM+RT | 13 | IIIA | MRM+SKT | - | 31H'sız |
| 4 | IIB | SKT+BM+RT | 16 | IIIA | MRM+SKT+RT | (16+11):27 | 32H'lı |
| 5 | IIIA | İAK+MRM+SKT | 17 | IIIA | MRM+SKT+RT | - | 39H'sız |
| 6 | IIIA | İAK+MRM+SKT | 14 | IIA | MRM+SKT | - | 22H'sız |
| 7 | IIIA | İAK+MRM+SKT | 13 | IIA | MRM+SKT | (13+9):22 | 25H'lı |
| 8 | IIA | MRM | 18 | IIB | MRM+SKT | - | 25H'sız |
| 9 | IIB | MRM+HT | 17 | IIB | MRM+SKT | - | 24H'sız |

*Metastaz ve yaşam süreleri ilk hastalıktan itibaren gösterilmiştir.

SA: Serbest aralık, SKT: Sistemik kemoterapi, BM: Basit mastektomi, RT: Radyoterapi, İAK: İntra-arteryel kemoterapi, MRM: Modifiye radikal mastektomi, Ht: Hormonoterapi, H: Hastalık

TARTIŞMA

Bilateral meme kanserinin görülme insidansı % 6-8, senkron olarak görülmesi % 1-4 ve metakron olarak % 3-4 dür (6-8). Bizim hastalarımızda bu oranlar % 6.2, % 2.0, %4.0'dür. İkinci primer kanser gelişimi için riski önemli ölçüde arttıran faktörler; invazif lobüler karsinoma veya lobüler karsinoma in-situ hikayesinin bulunması, multisentrik tümör, birinci derecede akrabalarında meme kanseri bulunması, ilk tümörün genç yaşta olması ve 30 yaşından sonra doğum yapmak olarak ifade edilmektedir (1, 8). Bilateralite için yapılan araştırmalarda aile hikayesinin değerlendirilmesinde, karşı memede kanser gelişme rölatif riski, ikinci derece yakınlarında meme kanseri varlığında 1.5 kat, birinci derece yakınlık için 2.3 kat, anne ve kız kardeşinin her ikisinde meme kanseri hikayesi mevcutsa 14 kat olmaktadır (9).

Bizim olgularımızın yedisinde birinci derece yakınlarında meme kanseri hikayesi mevcuttu. BMK olgularında ilk kanser tanısında median yaş 41.2 olup unilateral meme kanserli olgularımızda ise 45.2 idi. Spinelli (10) benzer bir araştırmasında bilateral meme tümörlü hastalarda yaş ortalamasının 6 yıl daha erken olduğunu bildirmiştir.

Elli yaşın altında meme kanserine yakalanan hastalarda, normal popülasyona göre metakron kanser gelişme riski Robbins ve Berg'e (12) göre 10 kat, Haagensen'e (11) göre 7 kat daha fazladır.

Histopatolojik değerlendirmede özellikle senkron tümörlü hastalarda karşı memedeki tümörün in-situ komponentler içermesi ikinci primer yorumunu getirir (13). Senkron kanserli iki hastamızın kanseri bu histopatolojik özelliği taşıyordu.

BMK sayımızın azlığı benign meme patolojilerinin risk teşkil edip etmeyeceği konusunda yetersiz olmakla birlikte 5 hastada histopatolojik olarak teyid edilmiş fibrokistik hastalık mevcuttu. NSABP serilerinde fibrokistik hastalık önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (14).

Mamografinin yaygın kullanımı ile BMK insidansında artış olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (15). Tinnemans ve ark. (15) 1970

-1985 yılları arasında tedavi ettikleri 824 meme kanserli hastada 15 yıllık periyotta 55 BMK (% 6.7) tesbit etmişlerdir. Bu 55 hastanın 29'undaki (% 52.7) ikinci kanseri mamografi ile tesbit etmişlerdir. Nonpalpabl veya subklinik evredeki malignitelerin teşhisinde mamografinin başarısız olma sebepleri, hızlı büyüyen interval kanser, hem infiltratif hem de in-situ kanserlerin görüntülenmesindeki zorluk ve teknik değerlendirmedeki hatalara bağlanmıştır. Bizim 14 BMK hastamızın dördünde (% 28.5) ikinci kanser klinik belirti vermeden mamografik olarak tesbit edilmiştir.

Mamografinin kullanımına ek olarak rutin kontrateral meme biyopsisi uygulanması senkron kanserlerin tesbitinde artış sağlamıştır. Urban ve ark. (16) pozitif klinik ve radyolojik bulguları bulunmayan karşı memeye, 954 meme kanserli hastada, kontrateral biyopsi uyguladılar ve çoğu noninfiltratif kanser olmak üzere 119 (%12.5) kanser tesbit ettiler. Fakat son yıllarda karşı memedeki kanserin erken tanısı için klinik takip yanında, periyodik mamografik takip önerilmektedir (17). Dört yıl içinde meme kanseri nedeniyle kliniğimizde tedavi edilen 223 vakada da klinik ve radyolojik olarak karşı memede patoloji tesbit edilmedikçe biyopsi yapılmadı. Fakat lobuler kanser tanısı alan 12 hastada karşı memenin her 4 kadranına ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı ve hepsinde negatif sitolojiler elde edildi.

Robbins ve Berg (12) ikinci primer kanser gelişim riski yüksek olan kadınlarda, rutin kontrateral mastektomi yapılması gerektiğini bildirmelerine rağmen, Prior ve Waterhouse (18) özellikle ilk kanserinin erken yaşta görüldüğü yüksek risk grubu hastalarda geri kalan ömürleri boyunca düzenli klinik muayene ve mümkünse mamografi kontrolleri ile diğer memeyi korumak gerektiğini ifade etmişlerdir.

BMK'nin prognoz üzerine etkisi tartışmalı olmasına rağmen kötü prognostik etki gösterdiği kanısı daha yaygındır (6,8). Haagensen (11) ve Schell (19) gibi otörler ikinci tümörlerin hakkıyla tedavi edilmek koşuluyla kötü prognostik etki göstermeyeceğine inanırlar.

Tinnemans ve ark. (15) evre I, II senkron kanserli

15 hastada 5 yıllık sağkalımı % 91 ve 10 yıllık sağkalımı % 74 olarak bildirirlerken aynı evredeki metakron kanserli 24 hastada 5 yıllık sağkalım oranını % 90, 10 yıllık sağkalım oranını % 85 olarak bildirmişlerdir.

Gustafsson ve ark. (8) 95 bilateral meme kanserli hastanın 60'ını mastektomi, 17'sini konservatif cerrahi ve 18'ini ise hem mastektomi hem de konservatif cerrahi ile tedavi etmişlerdir. Kümülatif 5 yıllık lokal kontrol oranını 138 mastektomide % 94 olarak belirtirlerken, konservatif cerrahi uygulanan 52 memede % 90 olarak bildirmişlerdir.

Graham ve ark.'nın (2) Combined Breast Clinic of St George's Hospital'de 23 yıllık peryotta tedavi ettikleri 2820 hastanın 101'i BMK'idi. Elliiki senkron meme kanserli hastanın 30'unda (%58) ortalama 30.3 ayda nüks geliştiğini ve 20 hastanın (% 38) kanserleri nedeniyle 179 ay içinde öldüklerini bildirmişlerdir (ortalama 49.4 ay). Metakron meme kanserli hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları % 66 ve % 47 olarak bildirilmiştir.

Gülây ve ark. (20) serilerinde birinci kansere bağlı radikal mastektomi sonrası 10 yıllık sağkalım oranını % 77.3, ikinci kanser sonrası % 50 olduğunu bildirmektedirler. Robbins ve Berg'e (12) göre ikinci invaziv kanser gelişimi (erken evre olsa bile) ek bir zarardır ve ilk kanserle birlikte ikinci kanserin hastalarda beklenen sağkalım oranının yarıyarıya azalttığını kabul ederler.

Son yapılan araştırmalarda meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanımının BMK insidansını azaltabileceği rapor edilmektedir ve yüksek riskli olgularda da koruyucu gayeyle tamoksifen kullanı-

mının etkinliği araştırılmaktadır (21).

Bizim senkron meme kanserli 5 hastamızdan biri onyedinci ayda uzak metastazlar nedeniyle kaybedilirken, diğer 4 hasta 12-32 ay arasında (ortalama 24 ay)tümörsüzdür. Metakron meme kanserli iki hastamızda ikinci tümörlerinin tedavilerinin sekizinci ve onikinci ayında uzak metastaz gelişti ve bu iki hasta ilk hastalıklarından sonraki otuzaltıncı ve otuzsekizinci ayda kaybedildiler. Yine ikinci kanserlerinin tedavilerinden sonra dokuzuncu ve onbirinci ayda uzak metastaz gelişen iki hasta ise yirmidördüncü ve otuzaltıncı ay sonunda hastalıklı olarak hayatta olup tedavileri devam etmektedir. Diğer metakron kanserli 5 hastamız ise 22-31 ay arasında (ortalama 28 ay) tümörsüz olup periyodik kontrolleri yapılmaktadır.

BMK insidansı çeşitli serilerde farklılık göstermektedir ve prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Her ne kadar, serimizdeki hasta sayıları ve takip süreleri az olsa da, bilateral meme kanseri açısından şu noktalara dikkat edilmesi gerektiği kanısındayız. Meme kanserli hastalar preoperatif iyi tetkik edilmeli, karşı memede klinik ve mamografik olarak şüpheli patolojiler tesbit edilen hastalarda mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Yüksek risk grubunu oluşturan hastalarda ise postoperatif periyodik kontrollerinin muntazam yapılması ve yıllık mamografik incelemelerle ikinci primer kanserin teşhisinin mümkün olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. "Sol memede kanser gelişimi için en önemli risk faktörü sağ memedeki kanserdir ve tersi de doğrudur" gerçeği göz önünde tutularak meme kanserli hastaların, ikinci primer meme kanseri yönünden dikkatlice yapılacak takibin seçilecek en uygun strateji olduğuna inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, et al. Bilateral primary breast cancer: A prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-714.
2. Graham DM, Yelland A, Peacock J, et al. Bilateral carcinoma of breast. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 259-254.
3. Martin JK, Vanheerden JA, Gaffey TA. Synchronous and metachronous carcinoma of breast. *Surgery* 1982; 91: 12-16.
4. Bailey MJ. Bilateral carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980; 67: 514-516.
5. Foote FW, Stewart FW. Comparative study of cancerous versus noncancerous breast. *Ann Surg* 1945; 121: 197-222.

6. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 390-396.
7. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, et al. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 244-253.
8. Gustafsson A, Tartter PI, Brower TS, et al. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 111-116.
9. Sattin RW, Rubin GL, Webster LA, et al. Family history and the risk of the breast cancer. *JAMA* 1985; 55: 643-647.
10. Spinelli C, Berti P, Ricci E, et al. Multicentric breast tumor: An anatomical-clinical study of 100 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 23-26.
11. Haagensen CD. *Disease of Breast* (3rd ed), WB Saunders Co, Philadelphia 1986, pp 440.
12. Robbins GF, Berg JW. Bilateral breast cancer: A prospective clinicopathological study. *Cancer* 1964; 17: 1501-1527.
13. Hom P, Thompson D. Risk of contralateral breast cancer: Association with histologic, clinical and therapeutic factors. *Cancer* 1988; 62: 414-424.
14. Fisher ER, Fisher B, Sass R, et al. Bilateral breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 3002-3011.
15. Tinnemans JGM, Wobbes T, Hendriks JH, et al. The role of mammography in the detection of bilateral primary breast cancer. *World J Surg* 1988; 12: 382-388.
16. Urban JA, Papachristou D, Taylor J. Bilateral breast cancer: Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1970; 40: 1968-1973.
17. Parker RG, Grimm P, Enstrom JE. Contralateral breast cancer following treatment for initial breast cancer in women. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 213-216.
18. Prior P, Watherhouse JAH. Incidence of bilateral tumors in a population based series of breast cancer patients. I. Two approaches to and epidemiological analysis. *Br J Cancer* 1978; 37: 620-634.
19. Schell Sr, Montague ED, Spanos WJ. Bilateral breast cancer in patients with initial stage I and II disease. *Cancer* 1982; 50: 1191.
20. Gülay H, Hamaloğlu E, Bulut O, et al. Bilateral breast carcinoma: 28 years experience. *World J Surg* 1990; 14: 529-534.
21. Cuziack J. Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 1985; 11: 282.