

Charakterystyka chorych na obustronnego raka piersi

Beata Sas-Korczyńska^{1,2}, Wojciech Kamzol¹, Marta Kołodziej-Rzepa³, Jerzy W. Mituś^{3,4},
Wojciech M. Wysocki³

Wstęp. Obustronny rak piersi (ORP) stanowi 2–12% wszystkich przypadków raka piersi. W zależności od odstępu czasu, jaki upływa pomiędzy rozpoznaniem raka w jednej i w drugiej piersi, wyróżnia się synchronicznego i metachronicznego ORP (s-ORP i m-ORP).

Materiał i metody. Przedstawiono charakterystykę grupy 303 chorych na ORP leczonych w latach 1963–2014. Synchroniczny ORP stwierdzono u 70 chorych (23,1%), natomiast u pozostałych 233 chorych (76,9%) wystąpił metachroniczny ORP. Stwierdzono, że w grupie m-ORP — w porównaniu z s-ORP — pacjentki były młodsze (średni wiek: 51,4 vs 60,6 roku), rzadziej występowało u nich rodzinne zachorowanie na nowotwory (36,7% vs 48,5%), częściej były przed menopauzą (65,7% vs 44,3%). Natomiast zrazikowy typ raka piersi, który stanowił 6,6% nowotworów pierwszej i 8,9% nowotworów drugiej piersi, częściej występował w s-ORP (8,6%) w porównaniu z m-ORP (6%) w pierwszym raku piersi.

Wyniki. Średni okres obserwacji wynosił 174 miesiące. Odsetek 5- i 10-letniego przeżycia całkowitego w całej grupie wyniósł odpowiednio 89,3% i 76,1%. Stwierdzono, że s-ORP istotnie wpływał na pogorszenie rokowania. 5- i 10-letni odsetek przeżycia całkowitego wyniósł 93,1% i 82% dla m-ORP oraz 76,4% i 52,1% dla s-BBC ($p = 0,00244$, test *log-rank*).

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 5–6: 269–274

Słowa kluczowe: rak piersi, obustronny rak piersi, synchroniczne nowotwory, metachroniczne nowotwory

Wstęp

Występowanie obustronnego raka piersi dotyczy 2–12% wszystkich chorych na raka piersi. Ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi jest większe niż ryzyko pierwotnego zachorowania u dotychczas zdrowej osoby. Szacuje się, że rocznie u 0,7% chorych na raka piersi dochodzi do rozwoju raka w drugiej piersi [1–3].

Rozwój dwóch oddzielnych pierwotnych nowotworów w piersiach jest skutkiem predyspozycji genetycznych, ekspozycji na określone czynniki środowiskowe lub połączenia niezależnych zdarzeń [4].

Wśród czynników ryzyka rozwoju obustronnego raka piersi (ORP) wymieniane jest rodzinne zachorowanie na nowotwory złośliwe, rozwój raka piersi w młodym wieku, zrazikowy rak piersi, wczesne stadium zaawansowania, obecność ekspresji receptorów oraz rodzaj zastosowanych metod leczenia [5–9].

W zależności od czasu, jaki upływa pomiędzy rozpoznaniem ORP w obu piersiach, wyróżnia się synchronicznego i metachronicznego obustronnego raka piersi [10, 11]. Rozpoznanie nowotworu w obu piersiach w tym samym czasie nie budzi wątpliwości, że jest to synchroniczny ORP.

¹Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Katedra Okulistyki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

³Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁴Katedra Anatomii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Artykuł w wersji pierwotnej:

Sas-Korczyńska B, Kamzol W, Kołodziej-Rzepa M, Mituś JW, Wysocki WM. The characteristics of bilateral breast cancer patients. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 221–226.

Należy cytować wersję pierwotną.

Natomiast w przypadku, gdy rozpoznanie raka w drugiej piersi następuje po upływie czasu od rozpoznania pierwszego nowotworu, obecnie brak jest jednoznacznie przyjętej cezurę czasowej dla określenia, czy jest to synchroniczne czy metachroniczne zachorowanie. Dane z literatury wskazują, że jako granicę pomiędzy zakwalifikowaniem do synchronicznego bądź metachronicznego ORP badacze przyjmują okres od 1 miesiąca do 1 roku [5, 12].

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki grupy chorych na obustronny raka piersi z uwzględnieniem czasu pomiędzy rozpoznaniem nowotworów w obu piersiach (synchroniczny vs metachroniczny ORP).

Material i metody

Na potrzeby analizy zdefiniowano synchronicznego obustronnego raka piersi (s-ORP) jako rozpoznanie raka w obu piersiach w tym samym czasie lub w czasie do 6 miesięcy, natomiast metachroniczny obustronny rak piersi (m-ORP) dotyczy tych przypadków raka w drugiej piersi, które rozpoznane zostały po okresie dłuższym niż 6 miesięcy.

Pacjentki

U 303 chorych na raka piersi leczonych w latach 1963–2014 w krakowskim oddziale Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie rozpoznano obustronny raka piersi. Pacjentki te stanowiły: 0,25% wszystkich (121 209) chorych, 1,5% wszystkich (20 004) chorych le-

czonych z powodu raka piersi oraz 9,4% wszystkich (3219) chorych z mnogimi nowotworami leczonych w tym okresie.

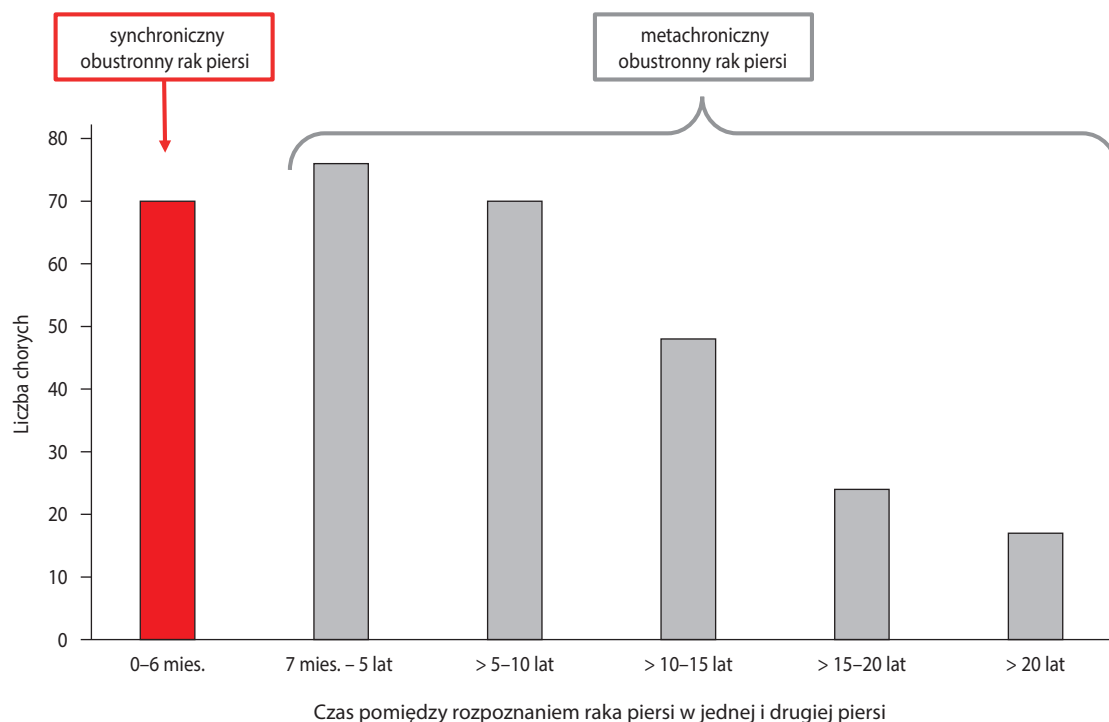
Wiek włączonych do analizy chorych średnio wynosił 53,5 roku (zakres: 19–85 lat). Spośród wszystkich chorych z obustronnym rakiem piersi u 70 (23,1%) stwierdzono synchronicznego, a u 233 (76,9%) — metachronicznego ORP.

Czas pomiędzy rozpoznaniem raka jednej i drugiej piersi wahał się od 0 do 543 miesięcy i wynosił średnio 85 miesięcy. Na rycinie 1 przedstawiono częstość rozpoznawania raka drugiej piersi w zależności od odstępu czasu pomiędzy zachorowaniami (s-ORP vs m-ORP).

Zakres i średnia czasu pomiędzy rozpoznaniem obu nowotworów w zależności od typu ORP wynosiły odpowiednio 0–5 miesięcy i 0,5 miesiąca (w przypadku s-ORP) oraz 7–543 miesiące i 94 miesiące (w przypadku m-ORP).

W tabelach I i II przedstawiono charakterystykę oraz zastosowane metody leczenia w całej grupie oraz z uwzględnieniem typu zachorowania na obustronny raka piersi.

Rodzinne występowanie nowotworów stwierdzono u 117 (38,6%) pacjentek. W analizowanej grupie dominowały kobiety przed menopauzą (184 — 60,7%), chore na raka T1–2 (78,9% w pierwszym i 91,4% w drugim raku piersi) oraz rzadszym zajęciem węzłów chłonnych (69,3% przy drugim zachorowaniu). U wszystkich chorych zastosowano leczenie chirurgiczne, w którym dominowały zabiegi mastektomii (88,4% w pierwszym i 70,3% w drugim raku piersi). U 170 chorych (55,7%) przeprowadzono radioterapię — u 35% po



Rycina 1. Częstość obustronnego raka piersi w zależności od czasu pomiędzy rozpoznaniem pierwszego raka piersi i raka w drugiej piersi

Tabela I. Charakterystyka grupy 303 chorych leczonych z powodu obustronnego raka piersi (ORP)

Czynnik n = 303	Cała grupa			p
	n = 233	m-ORP* n = 70	s-ORP**	
Wiek (średnia ± SD)	53,3 ± 12,3	51,4 ± 11,2	60,6 ± 13,1	< 0,00001
Wywiad rodzinny				
negatywny	186 (61,4%)	150 (64,4%)	36 (51,4%)	0,03220
rak piersi	55 (18,2%)	43 (18,5%)	12 (17,1%)	
inny nowotwór	62 (20,5%)	40 (17,2%)	22 (31,4%)	
Menopauza				
nie	184 (60,7%)	153 (65,7%)	31 (44,3%)	0,00132
tak	119 (39,3%)	80 (34,3%)	39 (55,7%)	
Typ histopatologiczny				
– pierwszy rak piersi:				
przewodowy	219 (72,3%)	162 (69,5%)	57 (81,4%)	0,03141
zrazikowy	20 (6,6%)	14 (6%)	6 (8,6%)	
inny	64 (21,1%)	57 (24,5%)	7 (10%)	
– drugi rak piersi:				
przewodowy	237 (78,2%)	184 (79%)	53 (75,7%)	0,84552
zrazikowy	27 (8,9%)	20 (8,6%)	7 (10%)	
inny	39 (12,9%)	29 (12,5%)	10 (14,3%)	
Cecha T				
– pierwszy rak piersi:				
T1–2	239 (78,9%)	278 (76,4%)	61 (87,1%)	0,05337
T3–4	64 (22,1%)	55 (23,6%)	9 (12,9%)	
– drugi rak piersi:				
T1–2	277 (91,4%)	211 (90,6%)	66 (94,3%)	0,32882
T3–4	26 (8,6%)	22 (9,4%)	4 (5,7%)	
Cecha pN				
– pierwszy rak piersi:				
pN0	150 (49,5%)	112 (48,1%)	38 (54,3%)	0,36161
pN+	153 (50,5%)	121 (51,9%)	32 (45,7%)	
– drugi rak piersi:				
pN0	211 (69,3%)	151 (64,8%)	60 (85,7%)	0,00085
pN+	92 (30,4%)	82 (35,2%)	10 (14,3%)	

*m-ORP — metachroniczny obustronny rak piersi; **s-ORP — synchroniczny obustronny rak piersi

jednej stronie i u 21,1% — po obu stronach. Adiuwantowa chemioterapia zastosowana została u 169 chorych (55,8%), a hormonoterapia u 210 chorych (69,3%).

Porównanie podgrup m-ORP i s-ORP wskazuje na istotne różnice w przypadku wieku, występowania nowotworów w rodzinie, menopauzy, typu histologicznego raka piersi, częstości obecności przerzutów w węzłach chłonnych oraz w zastosowanych metodach leczenia (chirurgia, hormonoterapia). W przypadku m-ORP, w porównaniu z s-ORP, pacjentki były młodsze (średni wiek: 51,4 roku vs 60,6 roku), rzadziej występowało rodzinne zachorowanie na nowotwory (36,7% vs 48,5%), częściej były przed menopauzą (65,7% vs 44,3%). Natomiast zrazikowy typ raka piersi stanowił 6,6% nowotworów pierwszej i 8,9% nowotworów drugiej piersi i istotnie częściej występował w s-ORP (8,6%) w porównaniu z m-ORP

(6%) w pierwszym raku piersi. Zabiegi chirurgiczne z oszczędzeniem piersi częściej przeprowadzane były w leczeniu drugiej piersi (29,7% vs 11,6%), szczególnie widoczne różnice dotyczyły m-ORP (7,3% w pierwszej vs 25,8% w drugiej piersi).

Metody statystyczne

Kryterium oceny wyników w całej grupie i z uwzględnieniem typu obustronnego raka piersi (s-ORP vs m-ORP) przyjęto dla 5- i 10-letnich odsetków przeżyć, które oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a uzyskane wyniki porównano testem *log-rank*. W porównaniu grup s-ORP i m-ORP zastosowano test χ^2 (wartości skokowe) lub analizę wariancji (wartości ciągłe). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica v. 13.3 TIBCO Software Inc., przyjmując poziom istotności $p \leq 0,05$.

Tabela II. Metody leczenia zastosowane u 303 chorych na obustronny raka piersi (ORP)

Czynnik	Cała grupa	m-ORP*	s-ORP**	p
	n = 303	n = 233	n = 70	
Chirurgia	303 (100%)	233 (100%)	70 (100%)	
– pierwszy rak piersi:				
BCS	35 (11,6%)	17 (7,3%)	18 (25,7%)	
mastektomia	268 (88,4%)	216 (92,7%)	52 (74,3%)	0,00002
– drugi rak piersi:				
BCS	90 (29,7%)	60 (25,8%)	30 (42,9%)	
mastektomia	213 (70,3%)	173 (74,3%)	40 (57,1%)	0,00602
Radioterapia				
brak	133 (44,3%)	104 (44,6%)	29 (41,4%)	
po jednej stronie	106 (35%)	86 (36,9%)	20 (28,6%)	0,10063
po obu stronach	64 (21,1%)	43 (18,5%)	21 (30%)	
Chemioterapia	169 (55,8%)	131 (56,2%)	38 (54,3%)	0,77472
Hormonoterapia	210 (69,3%)	152 (65,2%)	58 (82,9%)	0,00506
Tamoksyfen	197 (65%)	140 (60,1%)	57 (81,4%)	0,00103

*m-ORP — metachroniczny obustronny rak piersi, **s-ORP — synchroniczny obustronny rak piersi

Wyniki

W analizowanej grupie czas obserwacji (liczony od rozpoznania raka w drugiej piersi) wynosił 2–558 miesięcy (średnia: 174,3 mies., mediana: 159 mies.). W tym czasie 160 chorych (52,8%) zmarło z powodu: raka piersi (66 chorych — 21,8%), innego nowotworu (5 chorych — 1,7%), chorób nienowotworowych (82 chore — 27,1%).

Na rycinie 2 przedstawiono krzywe prawdopodobieństwa przeżycia dla całej grupy (a) i w zależności od typu ORP (b).

Odsetek 5- i 10-letniego przeżycia całkowitego w całej grupie wyniósł odpowiednio 89,3% i 76,1%, natomiast w odniesieniu do analizowanych podgrup m-ORP i s-ORP przedstawiały się następująco: 93,1% i 76,4% (5-letnie) oraz 82% i 52,1% (10-letnie); różnice te były statystycznie istotne ($p = 0,00244$, test *log-rank*).

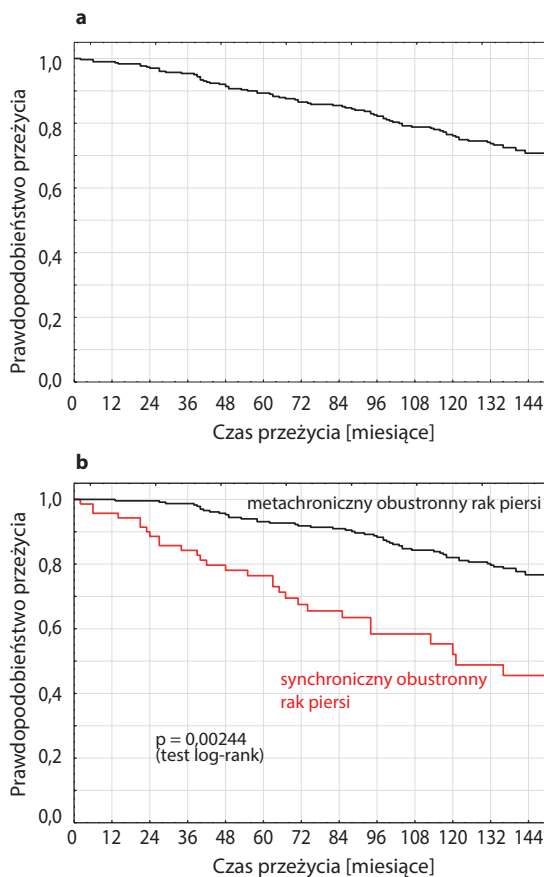
W czasie obserwacji u 47 chorych (15,5%) stwierdzono rozwój wznowy, która najczęściej zlokalizowana była na ścianie klatki piersiowej lub w piersi (85,1%). U 78 chorych (25,7%) stwierdzono rozwój przerzutów odległych, z których najczęstszą lokalizacją były kości (60,3%).

W tabeli III zestawiono niepowodzenia leczenia, które wystąpiły u chorych na obustronny raka piersi.

W podgrupie s-ORP, w porównaniu z m-ORP, istotnie wcześniej doszło do rozwoju przerzutów odległych (średni czas rozwoju: 59,2 mies. vs 114,2 mies.).

Dyskusja

W przedstawionym materiale obustronny rak piersi (ORP) dotyczył 1,5% wszystkich chorych na raka piersi, z czego u 23,1% chorych stwierdzono synchroniczny ORP, a u 76,9% chorych — metachronicznego ORP. Częstość tych



Rycina 2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (a) w całej grupie oraz (b) w zależności od typu obustronnego raka piersi (metachroniczny vs synchroniczny)

typów obustronnego raka piersi prezentowana w piśmiennictwie wynosi 30–48% dla s-ORP i 52–70% dla m-ORP [1, 11, 13–15].

W przypadku obustronnego raka piersi dwa pierwotne nowotwory zlokalizowane w obu piersiach mogą rozwinąć się jednocześnie lub w odstępie czasu. Rozwój ten może być skutkiem genetycznych predyspozycji, ekspozycji na czynniki środowiskowe lub współuczestnictwa dwóch niezależnych zdarzeń. Rozwój s-ORP, który przypomina jednostronnego raka piersi, wskazuje na nagromadzenie skutków ekspozycji na środowiskowe karcynogeny, natomiast wysokie ryzyko rozwoju m-ORP u młodych kobiet wskazuje na rolę predyspozycji genetycznych [13, 14, 16].

Jednym z czynników sprzyjających rozwojowi ORP jest rodzinne występowanie nowotworów [8, 12, 17–21]. W prezentowanym materiale własnym u 38,7% chorych stwierdzono zachorowanie na nowotwory w rodzinie, z czego znamienne częściej dotyczyło to chorych na s-BBC niż chorych na m-ORP (48,5% vs 35,7%).

Inni autorzy wskazują, że pomimo występowania związku pomiędzy rodzinnym zachorowaniem na nowotwory i rozwojem ORP, zaledwie u 5% chorych na ORP stwierdzana jest obecność mutacji genów *BRCA1/BRCA2* [8]. Poza tym w piśmiennictwie można spotkać dane, które nie potwierdzają korelacji pomiędzy rodzinnym zachorowaniem na nowotwory a rozwojem obustronnego raka piersi [22, 23].

Obserwacje własne wskazują, że ORP częściej stwierdzano u chorych przed menopauzą (60,7% vs 39,3%), a po uwzględnieniu typu ORP stwierdzono, że s-ORP częściej dotyczył pacjentek po menopauzie (55,7%), natomiast m-ORP częściej (65,7%) stwierdzano u pacjentek przed menopauzą.

Zależność s-ORP od wieku potwierdzają również różnice w średniej wieku, które wskazują, że chore na s-ORP są starsze niż chore na m-ORP (60,6 roku vs 51,4 roku). Odmienne obserwacje opublikowali Hartman i wsp., którzy stwierdzili, że u kobiet starszych częściej rozpoznawany jest m-ORP [12]. Jednak tutaj należy zwrócić uwagę, że w kategoryzacji synchroniczny — metachroniczny ORP autorzy przyjęli okres 3 miesięcy.

Z kolei inni, jak Intra i wsp. [23] oraz Wadasadawala i wsp. [20], stwierdzili, że s-ORP występuje u chorych starszych, po menopauzie, i częściej jest związany ze zrazikowym rakiem piersi. Podobne są obserwacje własne: rak zrazikowy istotnie częściej występował u chorych na s-ORP i dotyczyło to zarówno raka w pierwszej (8,6% vs 6%), jak i w drugiej (10% vs 8,6%) piersi.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że s-ORP w porównaniu z m-ORP charakteryzuje się gorszym rokowaniem [3, 5, 7, 12–14, 16, 20, 21, 24–30]. W materiale prezentowanym przez Ibrahima i wsp. [14] odsetek 5-letnich przeżyć dla s-ORP i m-ORP wynosi odpowiednio 60% i 78,7%. Podobnie przedstawiają się wyniki Vuota i wsp. [5]: 63,3% (s-BBC) i 94,6% (m-ORP). Natomiast w materiale prezentowanym przez Herona i wsp. [7] odsetek ten wynosi: 83,1% (s-ORP) i 97,8% (m-ORP). Sim i wsp. [21] zwracają uwagę, że pomimo iż s-ORP jest korzystniejszym rokowniczo typem raka piersi (obecność ekspresji receptorów hormonalnych i brak ekspresji HER-1), to jednak związany jest z istotnie gorszym rokowaniem w porównaniu z m-ORP, co autorzy tłumaczą

Tabela III. Niepowodzenia leczenia w grupie 303 chorych na obustronnego raka piersi (ORP)

Czynnik	Cała grupa	m-ORP*	s-ORP**	p
	n = 303	n = 233	n = 70	
Wznowa	47 (15,5%)	38 (16,3%)	9 (12,9%)	0,48419
Średni czas rozwoju (m-ce)	47,9	49,1	42,8	0,76582
Lokalizacja:				
ściana klatki/piers	40 (85,1%)	32 (82,1%)	8 (88,9%)	
węzły chłonne	5 (10,6%)	4 (10,3%)	1 (11,1%)	0,69127
ściana/piers + węzły chłonne	2 (4,3%)	2 (5,1%)	–	
Przerzuty odległe	78 (25,7%)	56 (24%)	22 (31,4%)	0,21468
Średni czas rozwoju (m-ce)	98,7	114,2	59,2	0,00001
Lokalizacja:				
kości	47 (60,3%)	33 (58,9%)	14 (63,6%)	
węzły chłonne	14 (17,9%)	12 (21,4%)	2 (9,1%)	
płuca	12 (15,4%)	9 (16,1%)	3 (13,6%)	0,58033
wątroba	12 (15,4%)	6 (10,7%)	6 (27,3%)	
mózg	11 (14,1%)	9 (16,1%)	2 (9,1%)	
skóra	1 (1,3%)	1 (1,8%)	–	
otrzewna	1 (1,3%)	1 (1,8%)	–	
Inny nowotwór	33 (10,9%)	28 (12%)	5 (7%)	0,25099
Średni czas rozwoju (m-ce)	133,7	151,4	34,4	0,00008

*m-ORP — metachroniczny obustronny rak piersi, **s-ORP — synchroniczny obustronny rak piersi

istnieniem dodatkowych czynników biologicznych i genetycznych.

Według Barrety i wsp. [24] związane jest to z częstszym u chorych na s-ORP brakiem ekspresji receptorów hormonalnych, co jest uznanym negatywnym czynnikiem prognostycznym. Ponadto autorzy zwracają uwagę, że zmiana statusu receptorów (z obecności ekspresji na brak ekspresji) w przypadku m-ORP jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym [24].

Wyniki własne potwierdzają, że s-ORP, w porównaniu z m-ORP, związany jest z gorszym rokowaniem. Odsetek 5-letniego przeżycia wyniósł odpowiednio: 76,4% vs 93,1%. Poza tym u chorych na s-ORP istotnie wcześniej, w porównaniu z chorymi na m-ORP, stwierdzono rozwój przerzutów odległych.

Podsumowanie

Obserwacje własne oraz dane z piśmiennictwa wskazują, że mimo iż obustronny rak piersi występuje stosunkowo rzadko, to jednak, biorąc pod uwagę częstość zachorowania na raka piersi i związanego z nim ryzyka rozwoju raka w drugiej piersi, należy o nim pamiętać i uwzględnić go w trakcie diagnostyki i obserwacji po leczeniu. Rozpoznanie synchronicznego obustronnego raka piersi jest czynnikiem prognostycznym wpływającym na pogorszenie rokowania u chorych na raka piersi, natomiast występowanie długoterminowego ryzyka rozwoju metachronicznego obustronnego raka piersi wskazuje na konieczność skrupulatnej obserwacji klinicznej oraz na rolę skriningu mammograficznego u chorych z rozpoznaniem rakiem piersi.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Onkologii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków

e-mail: sas.korczynska.b@gmail.com

Otrzymano: 22 października 2018 r.

Przyjęto do druku: 23 listopada 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Chen Y, Thompson W, Semenciw R i wsp. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 855–861.
2. Bernstein JL, Lapinski RH, Thacore SS i wsp. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology* 2003; 14: 552–558.
3. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L i wsp. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer in worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 388–391.
4. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P i wsp. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 233–244.
5. Vuoto HD, Garcia AM, Candas GB i wsp. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J* 2010; 16: 625–632.
6. Tsyhyka DY, Hotko YS, Devinyak OT. Receptor status of tumor as prognostic factor in patients with bilateral breast cancer. *Exp Oncol* 2013; 35: 291–294.
7. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T i wsp. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000; 88: 2739–2750.
8. Steinmann D, Bremer M, Rades D i wsp. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in patients with bilateral breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 850–858.
9. Verhoog LC, van den Ouweland AM, Berns E i wsp. Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2082–2090.
10. Quan G, Pommier SJ, Pommier RF. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg* 2008; 195: 645–650.
11. Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N i wsp. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, of survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 131–140.
12. Hartman M, Czene K, Reilly M i wsp. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 377–382.
13. Senkus E, Szade J, Pieczyńska B i wsp. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 7: 353–363.
14. Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer* 2015; 16: 1007–1010.
15. Vaitten P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 88: 998–1002.
16. Howe HL, Weinstein R, Alvi R i wsp. Women with multiple primary breast cancers diagnosed within a five year period, 1994–1998. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 223–232.
17. Gollamundi SV, Gelman RS, Peiro G i wsp. Breast-conserving therapy for stage I–II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1362–1369.
18. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE i wsp. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 91: 1845–1853.
19. Heaton KM, Peoples GE, Singletary SE i wsp. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 102–108.
20. Wadasadawala T, Lewis S, Parmar V i wsp. Bilateral breast cancer after multimodality treatment: a report of clinical outcomes in an Asian population. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: e727–e737.
21. Sim Y, Tan VKM, Sidek NAB i wsp. Bilateral breast cancers in Asian population, and a comparison between synchronous and metachronous tumours. *ANZ J Surg* 2018; 10: 982–987.
22. Bergthorsson JT, Ejlersen B, Olsen JH i wsp. BRCA1 and BRCA2 mutation status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age. *J Med Genet* 2001; 38: 361–368.
23. Intra M, Rotmensz N, Viale G i wsp. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101: 905–912.
24. Baretta Z, Olopade OI, Huo D. Heterogeneity in hormone-receptor status and survival outcomes among women with synchronous and metachronous bilateral breast cancers. *Breast* 2015; 24: 131–136.
25. Holm M, Tjonneland A, Balslev E i wsp. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 461–475.
26. Eliyatkin N, Zengel B, Yagci A i wsp. Properties of synchronous versus metachronous bilateral breast carcinoma with long time follow up. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4921–4926.
27. Kollias J, Ellis IO, Elston CW i wsp. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *World J Surg* 2001; 25: 1117–1124.
28. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F i wsp. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003; 12: 83–88.
29. Safal M, Lower EE, Hasselgren PO i wsp. Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 195–201.
30. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M i wsp. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12: 196–202.