

## RELATO DE CASO

# Carcinoma de mama bilateral sincrônico com diferentes comportamentos biológicos: relato de caso

## *Synchronous bilateral breast carcinoma with different biological behaviors: case report*

Luciana Alves Bolfarini<sup>1</sup>, Ana Carolina Rondinelli de Paula<sup>1</sup>, João Estevam Abelha Januário<sup>1</sup>, Helio Rubens de Oliveira<sup>2</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
 Triplo Negativas  
 Mastectomia  
 Relatos de casos  
 Promoção da Saúde

### RESUMO

Define-se carcinoma de mama bilateral sincrônico (CMBS) pelo diagnóstico de dois tumores primários simultâneos. Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 55 anos, caucasiana, que procurou o mastologista por uma lesão na mama direita (MD). Ao exame físico na MD, notou-se um abaulamento no quadrante superior externo (QSE), retração e ulceração de pele e palpou-se massa de 5 cm no QSE, endurecida, irregular, com expressão mamilar negativa e linfonodo axilar suspeito e com estágio clínico III (T4b N1 Mx). A mama esquerda (ME) apresentou-se normal. A mamografia mostrou nódulo suspeito no QSE da MD (BI-RADS V) e ME com calcificações monomórficas (BI-RADS II). A ressonância magnética revelou nódulo sólido, heterogêneo (3 cm) no QSE da MD (BI-RADS V) e também nódulo sólido, irregular (7 mm) no quadrante inferior externo (QIE) da ME (BI-RADS V). Os demais exames não demonstraram metástases. A biópsia revelou carcinoma ductal invasivo (CDI) na MD e carcinoma ductal *in situ* na ME, compatível com CMBS. Na ME, a imuno-histoquímica demonstrou receptores de estrogênio e progesterona positivos, CERB-B2 negativos e Ki-67 com expressão nuclear positiva em 5% das células neoplásicas. Na MD, receptores triplo-negativos e Ki-67 positivo em 10%. Após quimioterapia neoadjuvante, a paciente foi submetida a mastectomia direita com linfadenectomia axilar e quadrantectomia esquerda com linfonodo sentinela. O anatomopatológico da MD evidenciou carcinoma ductal invasor residual, margens cirúrgicas e linfonodos livres. Na ME, linfonodo sentinela livre e resposta patológica completa. Prosseguiu-se o tratamento com radioterapia e Tamoxifeno. Atualmente, a literatura médica sobre o CMBS é escassa, dificultando o manejo terapêutico nos casos em que cada tumor exibe características biológicas diferentes.

### Keywords

Breast Neoplasms  
 Triple Negative Breast Neoplasms  
 Mastectomy  
 Case reports  
 Health Promotion

### ABSTRACT

*Bilateral synchronous breast carcinoma (BSBC) is defined by the simultaneous presence of two primary tumors at diagnosis. This is a case report of a female patient, aged 55 years, Caucasian, who sought a mastology service because of a lesion in the right breast (RB). In physical examination, a lump in the RB was noticed in the superolateral quadrant (SLQ), as well as retraction and skin ulceration, with a palpable irregular mass of 5 cm, without nipple discharge, abnormal axillary lymph node, and stage III (T4b N1 Mx). Left breast (LB) was normal. Mammography showed suspicious lump in SLQ of*

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Aliança Saúde PUC-PR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Luciana Alves Bolfarini – Departamento de Ginecologia da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade

Católica do Paraná (PUC-PR) – Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho – CEP: 80215-901 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: lbolfa@ig.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/10/2015. Aceito em: 09/03/2016

*RB (BI-RADS V), LB with monomorphic calcifications (BI-RADS II). MRI revealed a solid heterogeneous nodule (3 cm) in SLQ of RB (BI-RADS V) and an irregular solid nodule (7 mm) in inferolateral quadrant (ILQ) of LB (BI-RADS V). Metastasis was not found on other tests. Biopsy revealed invasive ductal carcinoma in RB and ductal carcinoma in situ in LB, compatible with BSBC. On LB, the immunohistochemistry showed positive estrogen and progesterone receptors, negative for CERB-B2 and Ki-67 positive nuclear expression in 5% of tumor cells. RB presented triple-negative receptors and Ki-67 positive in 10%. After neoadjuvant chemotherapy, a right mastectomy with axillary lymphadenectomy and left quadrantectomy with sentinel lymph node was performed. Anatomopathological exam of RB showed residual ductal carcinoma, free surgical margins and lymph nodes. In LB, sentinel lymph node was disease free and there was a complete pathological response. Treatment was continued with radiotherapy and Tamoxifen. Currently, the medical literature on the BSBC is scarce, thus hampering the therapeutic management in cases where each tumor displays different biological characteristics.*

## Introdução

O carcinoma de mama bilateral sincrônico (CMBS) é definido como a presença simultânea de dois tumores primários ao diagnóstico<sup>1</sup>. Também podem ser considerados sincrônicos os que são detectados até os primeiros 12 meses do diagnóstico do primeiro tumor; são chamados metacrônicos aqueles descobertos após esse período<sup>2</sup>. Há controvérsia no tocante ao prognóstico dessa apresentação tumoral; alguns estudos retrospectivos mostraram que pacientes com CMBS tiveram sobrevida menor quando comparados a pacientes com lesões malignas unilaterais, enquanto em outros esse pior desfecho não pôde ser demonstrado<sup>2,3</sup>.

Não há consenso acerca da origem de uma neoplasia mamária sincrônica, podendo a mesma ser metástase de uma lesão primária ou um segundo tumor totalmente independente<sup>4,5</sup>. Defensores da primeira hipótese mostraram correlações positivas no subtipo histológico e status dos receptores hormonais<sup>4</sup>. Baseado nesses resultados, foi proposta uma única origem celular para ambos os tumores com metástase secundária para a mama oposta ou para um local adjacente à lesão primária<sup>4</sup>. Proponentes da segunda teoria, por sua vez, demonstraram diferentes características histopatológicas em carcinomas bilaterais<sup>5</sup>.

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo relatar o raro caso de uma paciente com carcinoma de mama bilateral sincrônico, com características biológicas diferentes.

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 55 anos de idade, caucasiana, procurou atendimento no Serviço de Mastologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, em novembro de 2010, devido a uma lesão palpável na mama direita com evolução de 6 meses. Como antecedentes ginecológicos, apresentava menarca aos 13 anos, três gestações com dois partos cesarianos, sendo a primeira aos 27 anos, e um aborto; amamentou todos os filhos. Relatava menopausa aos 45 anos, sem uso de terapia de reposição hormonal. Quanto a comorbidades, referia hipotireoidismo em

tratamento com Levotiroxina; negava tabagismo e etilismo. No tocante aos antecedentes mórbidos familiares, negava câncer de mama, mas relatava que pai e irmã tiveram neoplasia de cólon.

Ao exame físico, em mama direita apresentava à inspeção um abaulamento no quadrante superior externo (QSE) com retração e ulceração de pele adjacente. À palpação notava-se uma tumoração de 5 cm, endurecida, irregular e que ocupava o QSE, com expressão mamilar negativa; em axila direita, palpava-se linfonodo de aspecto suspeito, e as fossas supraclaviculares e infraclaviculares estavam livres. A paciente foi classificada como estágio clínico III (T4b N1 Mx). Em mama esquerda, não existiam alterações ao exame físico.

Solicitou-se mamografia simples bilateral, que mostrou presença de nódulo com contornos irregulares e microlobulado, isodensos no terço posterior que ocupava o QSE da mama direita, associado à retração e ao espessamento cutâneo, microcalcificações agrupadas pleomórficas (BI-RADS V). Em mama esquerda, evidenciou-se calcificações monomórficas, sem nódulo dominante (BI-RADS II).

A paciente foi submetida a ecografia bilateral de mama, que mostrou um nódulo sólido, irregular, no QSE da mama direita, com sombra acústica posterior, verticalizado e tendo no seu maior diâmetro 5 cm. Na mama esquerda, notou-se um nódulo sólido, no quadrante inferior externo (QIE), cujas medidas foram de 0,8x0,5x0,8 cm, classificado como BI-RADS IV. Desse modo, solicitou-se a realização de ressonância magnética, a qual revelou: nódulo sólido, heterogêneo, medindo 3 cm x 2,6 cm x 2,6 cm no QSE da mama direita (BI-RADS V); nódulo sólido, irregular, medindo 7 mm no QIE da mama esquerda (BI-RADS V) (Figuras 1 e 2). Realizou-se estadiamento clínico da paciente com ecografia de abdome total, radiografia de tórax e cintilografia óssea, as quais não evidenciaram doença metastática.

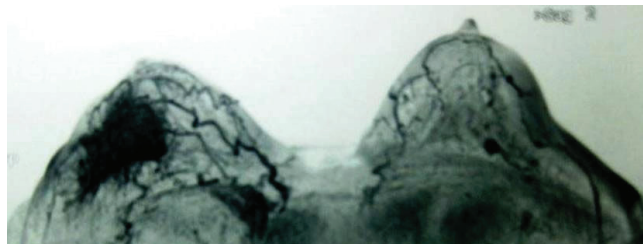
Foi indicada *core-biopsy* de ambas as lesões, cujo laudo confirmou CDI em mama direita e carcinoma ductal *in situ* em mama esquerda, sendo compatível com os achados de imagem de tumor bilateral sincrônico. A imuno-histoquímica demonstrou: na mama direita, receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP) negativos, marcador

CERB-B2 negativo à análise (triplo negativo) e Ki-67 com expressão nuclear positiva, em torno de 10% das células neoplásicas; na mama esquerda, RE e RP positivos, marcador HER2 negativo e Ki-67 positivo, em torno de 5% das células neoplásicas. A Tabela 1 resume as principais características biológicas de cada tumor.

Em virtude do quadro exposto acima, após 6 meses de quimioterapia neoadjuvante (FEC-D em 4 ciclos), a paciente foi submetida a mastectomia direita, em abril de 2011, do tipo Madden, com linfadenectomia axilar níveis 1 e 2. Depois, em junho de 2011, foi submetida a quadrantectomia esquerda mais linfonodo sentinela (ROLL e SNOLL). A cirurgia ocorreu sem intercorrências, com boa recuperação clínica da paciente.



**Figura 1.** Ressonância nuclear magnética das mamas demonstrando lesões bilateralmente.



**Figura 2.** Ressonância nuclear magnética das mamas demonstrando lesões bilateralmente.

**Tabela 1.** Características das lesões tumorais.

Características	Mama direita	Mama esquerda
Tamanho na RNM	30x26x26 mm	7 mm
Localização	QSL	QIL
RE	negativo	positivo
RP	negativo	positivo
HER2	negativo	negativo
Ki-67	10%	
Estadiamento clínico pré-operatório	T4 N1 M0	T1 N0 M0

RNM: ressonância nuclear magnética; QSL: quadrante superior lateral; QIL: quadrante inferior lateral; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Na mama direita, o exame anatomopatológico das peças evidenciou CDI grau nuclear 2 e grau histológico 1 (Nottingham), com lesão tumoral medindo 5,5 cm no maior eixo, componente de carcinoma ductal *in situ* em menos de 25% da neoplasia, invasão perineural e vascular presentes, com embolização angiolímfática. Pele comprometida pela neoplasia e mamilo livre de doença. Margens cirúrgicas livres e sete linfonodos axilares, todos livres de comprometimento. Na mama esquerda, a peça cirúrgica demonstrou ausência de neoplasia residual com área retroareolar e parênquima mamário negativo para malignidade e linfonodo sentinela livre de comprometimento neoplásico, compatível com resposta patológica completa. (Tabela 2).

Dois meses após a intervenção cirúrgica, a paciente realizou terapia adjuvante com radioterapia por 36 sessões. Após o término do tratamento, ela seguiu sob cuidados médicos com consultas periódicas e em terapia medicamentosa com Tamoxifeno. Atualmente, apresenta-se com 48 meses de sobrevida livre de doença (Figura 3). A mesma não demonstrou interesse em realizar reconstrução mamária.

## Discussão

A primeira série de casos de CMBS foi publicada por Kilgore em 1921, que o definiu como a presença simultânea, ao diagnóstico, de dois tumores de mama primários<sup>1</sup>. Depois, introduziu-se o conceito de intervalo de tempo entre o aparecimento das neoplasias

**Tabela 2.** Estadiamento tumoral pré e pós-cirúrgico.

Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico	Resposta Patológica	
Mama Direita	T4b N1 M0	PT4B PN0 Mx	Parcial
Mama Esquerda	Tis N0 M0	PT0 PN0 Mx	Completa



**Figura 3.** Pós-operatório de mastectomia direita e quadrantectomia esquerda.

síncronas, o qual foi estabelecido de modo arbitrário por diferentes autores<sup>2</sup>. Uriburu definiu como sincrônico aquele diagnosticado nos primeiros 12 meses subsequentes ao diagnóstico do primeiro tumor<sup>2</sup>. A incidência de CMBS oscila entre 0,3 e 12%; essa ampla variação deve-se, em parte, às diferentes definições de tempo utilizadas para descrever o carcinoma de mama bilateral sincrônico<sup>6</sup>.

Recente estudo, conduzido por Chen et al., investigou fatores de risco para CMBS<sup>7</sup>. Realizou-se uma análise retrospectiva de casos-controle com 11.247 pacientes diagnosticadas com câncer de mama bilateral sincrônico comparando-as com pacientes com carcinoma unilateral. Tiveram significância estatística para CMBS os seguintes fatores de risco: idade, carcinoma lobular, adenose esclerosante e parentes de primeiro grau com câncer de mama. Não foi encontrada diferença significativa na sobrevivência entre os pacientes com CMBS e grupo-controle<sup>7</sup>.

Há controvérsia acerca da gênese de uma neoplasia mamária sincrônica, podendo a mesma ser metástase de uma lesão primária ou um segundo tumor independente<sup>4,5</sup>. No presente relato, a imuno-histoquímica demonstrou que a paciente, na mama direita, apresentava RE e RP negativos e marcador HER-2 negativo. Entretanto, na mama esquerda, ela apresentava RE e RP positivos e HER-2 negativo. Essas diferentes características biológicas sugerem origens neoplásicas independentes, corroborando, desse modo, a segunda hipótese supracitada.

Pacientes com câncer de mama têm risco aumentado de desenvolver tumor na mama contralateral, seja ele sincrônico ou metacrônico (0,5–0,8% ao ano)<sup>6</sup>. Ao momento do diagnóstico de CMBS, o tumor diagnosticado primeiro, em geral, tem tamanho maior comparado ao contralateral. A neoplasia inicial é geralmente diagnosticada por palpação, enquanto a contralateral é, na maior parte dos casos, diagnosticada por exames de imagem como mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética, sendo o primeiro método o mais comum na detecção do tumor contralateral<sup>6,8</sup>. Esse fato destaca a importância da triagem da mama contralateral e do acompanhamento de todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama.

São chamados marcadores tumorais (ou biológicos) substâncias presentes no tumor, ou em outros materiais biológicos, produzidas primariamente por ele ou secundariamente pelo paciente, em decorrência da neoplasia. Esses marcadores ajudam a estabelecer a conduta terapêutica e podem ser preditores de prognóstico<sup>9</sup>. No presente caso, foram testados os receptores hormonais (RH), o indicador de proliferação celular Ki-67 e o marcador genético HER 2 (também chamado de CERB-B2).

Cerca de dois terços dos cânceres de mama são positivos para receptores hormonais, sendo a positividade dos tumores maior para RE (60–81%) do que para RP (44–61%)<sup>9</sup>. Os RH têm forte correlação positiva com a idade da paciente, sendo mais positivos em tumores de mulheres pós-menopausa. Além disso, não possuem relação com os fatores de risco para câncer de mama, como paridade, idade da menarca e história

familiar da doença. A literatura mostra que há uma associação positiva entre a presença de RH e um prognóstico mais favorável, já que a taxa de resposta positiva à terapia hormonal chega a 77% nos casos em que há RE e RP positivos<sup>9</sup>.

O Ki-67 é um antígeno marcador de proliferação celular (atividade mitótica), quantificado durante a análise microscópica de material congelado, que se relaciona diretamente a tumores de baixa diferenciação celular e inversamente ao número de RE, representando um pior prognóstico. No entanto, os tumores com maior índice de proliferação celular costumam apresentar melhor resposta às drogas antineoplásicas<sup>9</sup>.

O HER 2 é um proto-oncogene presente em aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama e em 25% dos CDI<sup>9</sup>. Gong et al. mostraram que o excesso de expressão da proteína CERB-B2 é mais comum no carcinoma ductal *in situ* do que no CDI, sugerindo que a amplificação do gene HER 2 pode ser um evento precoce no desenvolvimento do câncer de mama<sup>10</sup>. A mortalidade aumentada e o pior prognóstico dos pacientes com CMBS podem estar associados a um maior índice de amplificação desse gene<sup>9,10</sup>.

Estudos apontaram não haver relação de superioridade dos tratamentos quimioterápicos neoadjuvantes sobre as terapias adjuvantes, ou vice-versa<sup>11</sup>. No entanto, a adoção da terapia neoadjuvante mostrou-se capaz de garantir cirurgias menos agressivas aos pacientes. A sua escolha está indicada para pacientes com carcinoma de mama localmente avançados (estádios IIIA – IIIB) com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e permitir tratamentos cirúrgicos mais conservadores<sup>11</sup>.

O esquema FEC-D, proposto à paciente, é constituído por dois grupos de quimioterápicos: Taxanos (Fluorouracil, Ciclofosfamida, Docetaxel) e Antraciclina (Epirrubicina). Tal escolha é destinada a tumores de alto risco com receptores hormonais negativos ou HER-2 positivos de acordo com o seguinte esquema: Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> + Epirrubicina 100mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias<sup>11</sup>. O mecanismo de ação das Antraciclina se dá pelo bloqueio da síntese de DNA e RNA, por inibição da topoisomerase II, ao passo que o mecanismo de ação dos Taxanos se dá ao exercerem efeitos citotóxicos nos microtúbulos e nas suas subunidades proteicas — os dímeros de tubulina —, promovendo a estabilização dos microtúbulos e inibindo o desmonte. Ao estabilizar os microtúbulos, a mitose é inibida, e a proliferação neoplásica é controlada<sup>11</sup>.

Seis meses após o tratamento neoadjuvante, a paciente foi submetida a mastectomia direita, do tipo Madden, com linfadenectomia axilar níveis 1 e 2, ou seja, lateral e abaixo do músculo peitoral menor, respectivamente. A técnica de Madden consiste na retirada completa da glândula mamária, fásia do músculo peitoral maior subjacente, incluindo pele, aréola e mamilo, com a preservação de um ou ambos os músculos peitorais, além do esvaziamento axilar<sup>11</sup>. Após esse procedimento, a paciente realizou quadrantectomia esquerda com linfonodo sentinela pela técnica



de ROLL e SNOLL. Tal técnica é determinada pela introdução, guiada por ultrassom, de pequena quantidade de partículas marcadas com Tecnécio-99m dentro de um grupo de microcalcificações ou lesão não palpável. Com o auxílio do gama probe, o cirurgião é capaz de detectar não somente a lesão, mas também o linfonodo sentinela, pois uma pequena parte das partículas que marcam a lesão é drenada pela via linfática mamária, marcando também o linfonodo<sup>11</sup>.

Tradicionalmente, a maioria dos médicos tem abordado o câncer de mama bilateral de forma mais agressiva do que a doença unilateral e com maior incidência de mastectomia bilateral em CMBS<sup>6</sup>. Esse modelo agressivo de abordagem foi empregado para tratar o que se pensava ser uma doença com pior prognóstico e desfecho quando comparada a tumores unilaterais. No entanto, diversos estudos demonstraram que o prognóstico de pacientes com câncer bilateral de mama parece semelhante ao dos pacientes com doença unilateral<sup>6</sup>.

Gollamudi et al., retrospectivamente, revisaram pacientes com CMBS e demonstraram que eles não possuem pior prognóstico, podendo ser tratados de forma segura com conservação da mama bilateral<sup>12</sup>. O resultado estético foi comparável ao dos pacientes que se submeteram à conservação da mama unilateral. Heron et al. também demonstraram que o tratamento conservador da mama bilateral não comprometeu a sobrevida global desse grupo de pacientes<sup>13</sup>. Atualmente, há consenso sobre o fato de que, nas doenças bilaterais, é possível realizar o tratamento conservador na mama contralateral sem comprometer a sobrevida dos pacientes<sup>6</sup>.

## Conclusão

O CMBS é um evento raro que, no entanto, demanda atenção médica e rastreamento da mama contralateral em pacientes com câncer de mama unilateral. Em geral, a neoplasia contralateral é diagnosticada por exame de imagem, como mamografia ou ressonância nuclear magnética. Sua etiologia permanece incerta, porém, a maioria das evidências suporta origens tumorais independentes, em vez de disseminação metastática do tumor primário. Considerava-se o prognóstico do CMBS pior quando comparado ao de tumores unilaterais, o que explica a alta taxa de mastectomias bilaterais como forma de tratamento. No entanto, dados recentes demonstram sobrevida semelhante entre pacientes com neoplasias unilaterais e pacientes com tumores de mama bilaterais quando tratadas com cirurgia conservadora da mama juntamente com quimioterapia

e radioterapia, o que pode ser demonstrado no presente relato de caso. Portanto, a conservação da mama contralateral pode ser oferecida como opção de tratamento viável para pacientes com CMBS, sem comprometimento da sobrevida.

## Referências

1. Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast: after radical removal of one breast for cancer. *JAMA*. 1921;77(6):454-7. doi: 10.1001/jama.1921.02630320038011
2. Vuoto HD, Garcia AM, Candás GB, Zimmermann AG, Uriburu JL, Isetta JA, et al. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J*. 2010;16(6):625-32. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00976.x.
3. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(4):388-91.
4. Stems EE, Fletcher WA. Bilateral cancer of the breast: a review of clinical, histologic and immunohistologic characteristics. *Surgery*. 1991;110(4):617-22.
5. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, Juneau P, Ownby H, Wolman SR. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat*. 1991;19(3):233-44.
6. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online*. 2005;8(4):e20. doi:10.1017/S1470903105002075.
7. Chen JJ, Wang Y, Xue JY, Chen Y, Chen YL, Xiao Q, et al. A clinicopathological study of early-stage synchronous bilateral breast cancer: a retrospective evaluation and prospective validation of potential risk factors. *PLoS One*. 2014;9(4):e95185. doi: 10.1371/journal.pone.0095185. eCollection 2014.
8. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, et al. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery*. 2000;128(4):702-7.
9. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):377-88.
10. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, Chung HC. Bilateral breast cancer: differential diagnosis using histological and biological parameters. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(7):487-92. Epub 2007 Aug 1.
11. Amorim WC, Ramires LC. Guia de bolso de Mastologia – Série Guias de Bolso em Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2012.
12. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79(7):1362-9.
13. Heron D, Komarnicky L, Hyslop T, Schwartz G, Mansfield C. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*. 2000;88(12):2739-50.