

# Aspectos técnicos y resultados de la mastectomía profiláctica en pacientes con elevado riesgo de cáncer de mama

Antonio Güemes<sup>a</sup>, Ramón Sousa<sup>a</sup>, Ana Navarro<sup>a</sup>, Pilar Val-Carreres<sup>a</sup>, Manuel Moros<sup>b</sup>, José M. Sainz<sup>c</sup>, José I. Mayordomo<sup>d</sup>, Raquel Andrés<sup>d</sup>, Eduardo Polo<sup>d</sup>, Ignacio Álvarez<sup>d</sup> y Ricardo Lozano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

<sup>c</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

<sup>d</sup>Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

## Resumen

**Objetivo.** Analizar la técnica quirúrgica y los hallazgos histopatológicos en una serie de pacientes a los que se practicó una mastectomía profiláctica.

**Pacientes y métodos.** Se estudió retrospectivamente a 65 mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama a las que se practicó una mastectomía profiláctica uni o bilateral, seguida de reconstrucción. Las pacientes fueron intervenidas por el mismo equipo quirúrgico y el mismo anatomopatólogo analizó las piezas extirpadas. La técnica quirúrgica consistió en una mastectomía con conservación de la piel y reconstrucción con prótesis o en una mastectomía simple, seguida de reconstrucción con colgajo del gran dorsal.

**Resultados.** Se intervino (1996-2001) a 65 pacientes con un elevado riesgo de cáncer mamario (56 mastectomías bilaterales y 9 unilaterales). El 58% de las pacientes presentó lesiones preneoplásicas en las piezas extirpadas.

**Conclusiones.** La mastectomía profiláctica debe ser una opción para la población con un elevado riesgo de cáncer mamario. La mastectomía con conservación de piel supone una agresión quirúrgica menor y permite una reconstrucción durante la intervención. El hallazgo de un gran número de lesiones, consideradas de riesgo, en las piezas extirpadas puede favorecer el concepto de cirugía profiláctica.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Mastectomía profiláctica. BRCA1. BRCA2. Alto riesgo.

## TECHNICAL FEATURES AND RESULTS IN 65 PROPHYLACTIC MASTECTOMIES IN PATIENTS AT HIGH RISK OF BREAST CANCER

**Objective.** To analyze surgical technique and histopathological findings in a series of patients who underwent prophylactic mastectomy.

**Patients and methods.** We performed a retrospective study of 65 patients at high risk of breast cancer who underwent uni- or bilateral prophylactic mastectomy followed by breast reconstruction. Surgery was performed by the same surgical team and the surgical specimens were analyzed by the same pathologist. The surgical technique consisted of skin-sparing mastectomy with prosthesis or simple mastectomy followed by latissimus dorsi flap reconstruction.

**Results.** From 1996 to 2001, 65 women at high risk of breast cancer underwent surgery (56 bilateral and 9 unilateral mastectomies). Fifty-eight percent of the patients presented preneoplastic lesions in the surgical specimen.

**Conclusions.** Prophylactic mastectomy should be an option in women at high risk of breast cancer. Skin-sparing mastectomy is a less aggressive technique and allows immediate reconstruction. The finding of a large number of precancerous lesions in the surgical specimens supports the concept of prophylactic surgery.

**Key words:** Breast cancer. Prophylactic mastectomy. BRCA-1,2. High risk.

Correspondencia: A. Güemes.  
Servicio de Cirugía. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. San Juan Bosco, 15.  
50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: agüemes@unizar.es

Manuscrito recibido el 12-5-2003 y aceptado el 11-11-2003.

## Introducción

Actualmente, existe un aumento en la incidencia del cáncer de mama en los países occidentales y en los países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Esto condiciona un aumento de la prevalencia. La mortalidad por cáncer de mama, sin embargo, apenas ha variado desde la década de los cin-

cuenta<sup>2</sup>, lo que significa, si ajustamos la mortalidad con las cifras de incidencia, que las posibilidades de curación para las pacientes son, en la actualidad, mucho mayores que en décadas anteriores.

Aunque las causas del aumento de la incidencia del cáncer de mama son desconocidas, hasta el momento se han apuntado factores ambientales y factores relacionados con el estilo de vida y la alimentación<sup>3</sup>.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en la población general del mundo occidental oscila entre el 9 y el 11%. Desde el punto de vista individual, los casos parecen acumularse en las personas con una serie de características o factores de riesgo bien definidos. El primer factor de riesgo es la *edad*. La aparición del cáncer de mama ocurre, sobre todo, en personas mayores de 50 años<sup>4</sup>. Otros factores de riesgo importantes son la *historia ginecológica* (historia menstrual, paridad, edad de la mujer durante el primer embarazo, número de hijos, lactancia materna)<sup>5</sup>; los factores relacionados con el *estilo de vida* como el ejercicio físico, la obesidad y la alimentación rica en grasas; y, asimismo, los *factores externos* como la exposición a radiaciones ionizantes, electromagnéticas y a productos químicos<sup>6</sup>.

También existe un porcentaje de casos, entre el 5 y el 10% de todos los cánceres mamarios, en los que se detecta una acumulación en determinadas familias: familias con casos de cáncer mamario en casi todas las generaciones e incluso varios casos en la misma generación. En este tipo de pacientes se sospecha una transmisión genética de la enfermedad<sup>7</sup>.

Hace una década se descubrieron 2 de los genes causales de la transmisión genética del cáncer mamario, los denominados *BRCA1* y *BRCA2* (*breast carcinoma*). El gen *BRCA1* se localiza en el cromosoma 17, y el *BRCA2* en el cromosoma 13<sup>8</sup>; ambas mutaciones genéticas pertenecen a la línea germinal y se transmiten de forma autosómica dominante. El cáncer de mama se asocia con distintos síndromes hereditarios (Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers, Muir-Torre, ataxia-telangiectasia) en los que el gen *p53*, especialmente implicado en el síndrome de Li-Fraumeni, y otros genes que todavía no han sido secuenciados pueden ser causantes del aumento de la incidencia del cáncer mamario.

La conciencia de la necesidad de un diagnóstico temprano del cáncer de mama se ha extendido en la sociedad y en los profesionales sanitarios con los programas de detección sistemática (*screening*), actualmente anuales, la realización de mamografías de alta resolución (digitales) y la resonancia magnética nuclear (RMN), que parece mostrarse superior a las mamografías en la detección de lesiones sospechosas<sup>9</sup>, así como con la citología o biopsia de todas las lesiones, aunque sean de baja sospecha.

Por el contrario, la conveniencia de la profilaxis primaria no se ha extendido, debido a las múltiples incógnitas que todavía plantea<sup>10</sup>. No obstante, la cirugía profiláctica (CP) ha sido eficaz en la disminución del riesgo de cáncer de mama en las pacientes con historia familiar de este tipo de cáncer, poseyeran o no las mutaciones genéticas que causan este incremento del riesgo<sup>11</sup>.

## Objetivo

Analizar la técnica quirúrgica empleada y los hallazgos histopatológicos en las piezas extirpadas en una serie de pacientes intervenidas con indicación de mastectomía profiláctica.

## Pacientes y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de las pacientes a las que se practicó una mastectomía profiláctica (uni o bilateral) en nuestra institución desde 1996 hasta la actualidad.

Algunas pacientes habían sido diagnosticadas, y tratadas quirúrgicamente, de un cáncer de mama en una intervención previa y en otras se practicó una mastectomía profiláctica contralateral en la misma intervención quirúrgica en que se realizó la mastectomía curativa del lado contrario.

Las indicaciones para la mastectomía profiláctica han variado desde que se comenzó el protocolo, especialmente tras la introducción en nuestra institución de la detección de los genes causales del aumento de incidencia de cáncer mamario. La tabla 1 muestra un listado de las indicaciones<sup>12</sup>. La decisión para realizar la mastectomía profiláctica no se tomó nunca durante la primera consulta, sino tras proporcionar a la paciente una información exhaustiva sobre el procedimiento y sus posibilidades en consultas sucesivas.

La técnica quirúrgica consistió en una mastectomía con conservación de la piel, que seguía el trazado cutáneo de una V invertida, y en la reconstrucción mediante prótesis de silicona, que se situó debajo del pectoral mayor<sup>13</sup> o en una mastectomía simple, seguida de reconstrucción inmediata mediante colgajo del gran dorsal.

## Técnica quirúrgica

1. Marcaje de las incisiones: se marca en la mama un patrón de V invertida con ramas de 4 cm de longitud, cuyo vértice se sitúa en la línea que une el pezón y un punto situado sobre la clavícula, a 5 cm de la línea media (fig. 1). El ángulo de la V puede variar, pero su abertura debe incluir todo el complejo aréola-pezón (CAP) en su interior. La altura donde se coloca el vértice de la V debe ser, al menos, de 1 cm por encima del CAP o, en caso de mamas muy ptósicas, a la altura del surco submamario.

Desde las ramas separadas de la V, se traza una línea que las une con la línea axilar anterior, en la parte externa, y con un punto situado a la misma altura, pero a 1 cm de la línea media, en la parte interna. Posteriormente, se unen ambas líneas a través del surco submamario.

Con base en el surco submamario, se trazan los límites de un colgajo de 3 cm de altura que, posteriormente, se desepitelizará. Se trazan, a su vez, los límites del CAP que se extirpará.

2. Desepitelización: el área marcada con base en el surco submamario se desepiteliza con una hoja de bisturí y se evita dejar islotes aislados de piel que, posteriormente, podrían ser origen de infecciones.

3. Extirpación del CAP: se extirpa el CAP, con un grosor de unos 2 mm y un diámetro de 4 cm. El CAP puede extirparse de forma más imprecisa, pero con la precaución de afinarlo hasta dejarlo con 2 mm de espesor antes de proceder a su injerto.

TABLA 1. Indicaciones para cirugía profiláctica

Pacientes con <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>
Biopsia previa de hiperplasia atípica (ductal o lobulillar)
Cáncer ductal <i>in situ</i> multicéntrico (2 o más focos)
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>
Cáncer lobulillar infiltrante
Historia familiar <sup>a</sup>
Patrón radiológico de riesgo <sup>b</sup>
Cancerofobia en pacientes con múltiples biopsias anteriores <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pacientes con 3 o más familiares de primer grado con cáncer de mama (incluida la propia paciente).

<sup>b</sup>Incluye: mamas de elevada densidad radiológica, microcalcificaciones difusas bilaterales y nódulos bilaterales.

<sup>c</sup>Pacientes con 3 o más biopsias, con resultado benigno, a lo largo de su vida.

Fig. 1. Marcado de las líneas de incisión.

Fig. 2. Bolsillo creado con el músculo pectoral desinsertado y un colgajo de piel desepitelizada con base en surco submamario.

4. Mastectomía: se extirpa la mama y se dejan finos colgajos de piel; los límites de la resección son los mismos que en la mastectomía simple. Se puede extirpar la cola de la mama y más allá del surco submamario. La porción desepitelizada también se deja como un colgajo fino. Se extirpa la fascia del pectoral mayor.

5. Desinserción del pectoral mayor: se desinserta el pectoral mayor de sus inserciones inferiores y de parte de las internas con el fin de crear un bolsillo que aloje la prótesis.

6. Sutura del colgajo desepitelizado al borde del pectoral mayor (fig. 2): con la finalidad de crear un bolsillo con la capacidad suficiente para alojar una prótesis de silicona. Normalmente, es posible cerrar completamente el bolsillo, aunque no es imprescindible. El bolsillo puede alojar prótesis de hasta 300 cm<sup>3</sup>.

7. Aproximación del colgajo cutáneo (fig. 3): los colgajos se suturan hasta cubrir completamente el montículo mamario creado. Solemos utilizar sutura subcuticular, apoyada con puntos invertidos subcutáneos y tiras de aproximación.

8. Desepitalización de la zona receptora e injerto del nuevo CAP: se marca un círculo de 4 cm de diámetro en la parte más prominente del montículo mamario y se sutura el CAP sobre la zona receptora como un injerto libre (figs. 4 y 5).

Antes de finalizar la intervención, se colocan sendos drenajes cerrados en cada bolsillo donde se aloja la prótesis. Todas las pacientes recibieron profilaxis antibiótica preoperatoria con 2 g de amoxicilina más ácido clavulánico.

Fig. 3. Visión de la mama tras el marcaje de la nueva posición del complejo aréola-pezones.

En los casos de pacientes a las que previamente se practicó una mastectomía, se realizó CP unilateral y reconstrucción de la mama extirpada mediante la colocación de un expansor o mediante la utilización de un colgajo musculocutáneo del gran dorsal. Se incluyeron como procedimientos profilácticos a la mastectomía contralateral de algunas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y con características histológicas o radiológicas de alto riesgo (alto componente *in situ* multifocal, cáncer *in situ* lobulillar, cáncer lobulillar infiltrante, múltiples microcalcificaciones bilaterales dispersas).

Las indicaciones para la intervención quirúrgica están expuestas en la tabla 2 y todas las pacientes presentaban cierto grado de cancerofobia.

Se laminó cada cm de las muestras y se tallaron para realizar una búsqueda exhaustiva, a lo largo de la pieza, de restos de enfermedad o de lesiones consideradas como marcadores de riesgo. Se utilizaron técnicas convencionales de tinción mediante HE (hematoxilina-eosina). Los hallazgos en las piezas extirpadas de focos de hiperplasia atípica (ductal o lobulillar) o carcinoma *in situ*, ductal o lobulillar, y, por supuesto, los focos ocultos de carcinoma infiltrante se consideraron marcadores de riesgo.

## Resultados

Se ha intervenido a un total de 65 pacientes, todas mujeres premenopáusicas, con una edad media de 34 años (intervalo, 25-45). Se practicó mastectomía bilateral en 56 casos y unilateral en el resto.

Los tipos de mastectomía y reconstrucción están expuestos en la tabla 3. En todos los casos fue necesario colocar material protésico para la reconstrucción, ya fueran prótesis definitivas o expansores cutáneos. La prótesis de mayor tamaño colocada fue de 315 cm<sup>3</sup> y la de menor tamaño de 185 cm<sup>3</sup>, siempre en posición subpectoral o cubierta por tejido muscular. Las intervenciones quirúrgicas duraron una media de 5 h la mastectomía y reconstrucción con gran dorsal y profiláctica contralateral, de 3,5 h la mastectomía bilateral profiláctica con patrón en V invertida y de 2 h la mastectomía unilateral con reconstrucción. La estancia media postoperatoria fue de 5 días (intervalo, 2-8 días).

En cuanto a las complicaciones que presentaron nuestras pacientes: una paciente presentó una infección con necrosis cutánea y extrusión de la prótesis, que fue necesario retirar. A esta paciente se le realizó la reconstruc-

Fig. 4. Visión frontal de la mama a los 8 días de la intervención.

TABLA 2. Resultados: indicaciones para la intervención quirúrgica

Indicación	Pacientes
Hiperplasia atípica	4
Cáncer ductal <i>in situ</i> multicéntrico	17
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>	13
Cáncer lobulillar infiltrante	4
Historia familiar	5
<i>BRCA1</i>	2
Múltiples biopsias en paciente con cancerofobia	14
Patrón radiológico de riesgo <sup>a</sup>	6

Se muestra la indicación principal, algunas pacientes presentaban más de una de las indicaciones expuestas.

<sup>a</sup>Tres pacientes presentaban un MIBI + (gammagrafía de mama).

ción posteriormente, con un expansor cutáneo, permanente, tipo Becker. Otra paciente presentó un cuadro de dolor persistente en la región intervenida, que obligó a la retirada de las prótesis y quedó pendiente de una nueva reconstrucción. Las complicaciones más comunes fueron las cicatrices hipertróficas y dolorosas (7 pacientes).

Se encontraron lesiones de alto riesgo en un 58% de las pacientes (tabla 4), que no habían sido detectadas previamente en la mamografía.

La media de seguimiento fue de 4 años (intervalo, 0,3-6,4). Durante el seguimiento clínico y radiológico de las pacientes no apareció ninguna lesión, a excepción de una mujer que presentó un nódulo, cuya biopsia reveló cambios cicatrizales secundarios a la intervención quirúrgica. El resultado final estético fue valorado como bueno o aceptable por todas las pacientes, excepto por 6 pacientes, aunque todas se mostraron satisfechas con la decisión que habían tomado y mejoraron mucho su estrés.

## Discusión

La CP comenzó a practicarse en los Estados Unidos para tratar, de una forma definitiva, a las pacientes con cancerofobia que tenían altas probabilidades de presentar, a lo largo de su vida, un cáncer de mama<sup>14</sup>.

Fig. 5. Visión lateral de la mama a los 8 días de la intervención.

TABLA 3. Resultados: tipo de intervención quirúrgica practicada

Mastectomía unilateral	9
Mastectomía bilateral	56
Reconstrucción con colgajo del gran dorsal	12
Reconstrucción con prótesis subpectoral	53

Estos procedimientos quirúrgicos no han alcanzado en Europa la difusión que tienen en América por varios motivos: las incógnitas que todavía persisten sobre el establecimiento de los riesgos de presentar un cáncer mamario, la "competencia" de la quimioprofilaxis, las mejoras en el diagnóstico temprano<sup>15</sup> e incluso las diferencias socioculturales<sup>16</sup>.

Debido a que los genes que producen cáncer mamario presentan una penetrabilidad variable y a la baja sensibilidad de las pruebas de detección<sup>17,18</sup>, la mayoría de las fórmulas utilizadas para calcular el riesgo se basa en datos epidemiológicos generales como: número de familiares afectados, edad de aparición del cáncer, etc.

La fórmula descrita en la Universidad de Cambridge<sup>19</sup> es una de las pocas que utiliza el estado del gen *BRCA* para calcular el riesgo. Sin embargo, la presión de la sociedad para generalizar la práctica de las determinaciones de los genes conocidos (*BRCA*) en individuos con bajas probabilidades de presentarlos es muy fuerte<sup>20</sup>.

Se han publicado en los últimos años varios estudios que demuestran la eficacia de la CP en la disminución del riesgo de aparición de un cáncer mamario en la población diana<sup>21-23</sup>, incluso la mastectomía contralateral, practicada al mismo tiempo que la intervención quirúrgica del cáncer mamario del otro lado, se ha mostrado eficaz en cuanto a supervivencia total o libre de enfermedad y en cuanto a la aparición de recidivas<sup>24</sup> en las pacientes que presentaban una serie de características (muchas de ellas coincidentes con las indicaciones de la CP).

Las indicaciones para practicar una MP han variado a lo largo de los años<sup>25</sup>, sobre todo con el descubrimiento y



**TABLA 4. Resultados. Hallazgos patológicos en las piezas extirpadas. Número y porcentaje de lesiones de riesgo encontradas para cada tipo de indicación quirúrgica**

Indicación	Pacientes intervenidas	Pacientes con lesiones preneoplásicas	Pacientes con lesiones preneoplásicas (%)	Tipo de lesión histológica encontrada
Hiperplasia atípica*	4	2	50	1 CDIS, 1 hiperplasia atípica
CDIS multicéntrico	17	8	47	7 CDIS, 1 cáncer ductal infiltrante
CLIS	13	10	76	9 CLIS, 1 CDIS
Cáncer lobulillar infiltrante	4	1	25	1 hiperplasia atípica
Historia familiar	5	3	60	2 CDIS, 1 hiperplasia atípica
<i>BRCA1</i>	2	1	50	1 CDIS
Múltiples biopsias + cancerofobia	14	8	57	5 CDIS, 1 CLIS, 2 hiperplasias atípicas
Patrón radiológico de riesgo	6	5	83	4 CDIS, 1 hiperplasia atípica
Total	65	38	58	

CDIS: carcinoma ductal *in situ*. CLIS: carcinoma lobulillar *in situ*. \*Ductal o lobular.

el aislamiento de los principales genes causales del aumento de la incidencia (*BRCA1* y *BRCA2*).

Actualmente, las indicaciones se pueden dividir en 3 grandes grupos:

1. Riesgo histológico: grupo de pacientes a las que se ha diagnosticado, mediante una biopsia, un riesgo de presentar una lesión histológica susceptible de aumentar el riesgo de presentar un cáncer mamario<sup>26</sup>.

2. Riesgo genético: pacientes en las que se han diagnosticado las mutaciones genéticas que inducen un elevado riesgo de presentar un cáncer mamario; este grupo estaría formado, sobre todo, por las portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*<sup>27</sup>.

3. Riesgo familiar: grupo de pacientes que pertenecen a familias con una acumulación de casos de cáncer de mama, al menos 3 familiares de primer grado. Los miembros de estas familias, aunque todavía no se ha demostrado una transmisión genética, son *BRCA* (–) y tienen mayor predisposición a la aparición de cáncer mamario<sup>28</sup>.

Otros grupos con un moderado aumento del riesgo son las pacientes que poseen una elevada densidad mamográfica (patrón mamográfico de Wolfe)<sup>29</sup>, concentraciones hormonales, etc.<sup>30</sup>, o las que tienen una suma de varios factores de forma acumulativa.

La edad a la que se plantea realizar una MP no ha sido bien establecida en la bibliografía, aunque hay estudios en los que se indica que existe una mayor protección cuando ésta se practica a una edad más temprana<sup>13</sup>. Una de nuestras pacientes (*BRCA1* [+]), que había sido tratada con cirugía conservadora y radioterapia, presentó un cáncer de mama a la edad de 22 años; otros casos similares se han publicado en la literatura médica<sup>31</sup>, lo que nos induce a pensar que la intervención quirúrgica podría indicarse en edades verdaderamente tempranas (de los 20 a los 29 años).

La mastectomía bilateral es un procedimiento radical para las pacientes con un riesgo elevado de presentar un cáncer mamario. Una de las razones para la elección de la CP era la cancerofobia de las pacientes, que les producía angustia y ansiedad; ésta es una de las razones más importantes, descritas en la bibliografía, que motivan la decisión de realizar CP<sup>32</sup>.

Las piezas quirúrgicas extirpadas presentan un porcentaje de lesiones de alto riesgo muy elevado, valores mucho mayores que los encontrados en series de pacientes similares, intervenidas con los mismos criterios<sup>33</sup>.

En nuestra serie de pacientes no ha aparecido ninguna lesión mamaria durante todo el seguimiento, si calculamos el riesgo absoluto durante los 4 años de duración del seguimiento medio de las diferentes categorías de pacientes (0,5-1% anual en pacientes con cáncer de mama previo, 5% anual en pacientes *BRCA1* [+], 2,8% anual en pacientes con historia familiar, etc.), podemos afirmar que se ha evitado la aparición de 2,7 casos de cáncer de mama (sin contar el caso encontrado en el examen histológico) durante un seguimiento medio de 4 años.

## Bibliografía

1. World Health Organization Annex. The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. Geneva: WHO, 2000; p. 166-9.
2. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. Survival of cancer patients in Europe: The Eurocare 2 Study. IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999; p. 304-13.
3. Sasco AJ. Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? APMIS Supplementum 2001;109:80-92.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1997; p. 858-9.
5. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, et al. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. Int J Cancer 1999;80:231-6.
6. Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer. Occup Environ Med 1996; 53:145-56.
7. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. Br J Cancer 1995;72:805-12.
8. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al. Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990;250: 1684-9.
9. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3524-31.
10. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. *BRCA1* and *BRCA2*. JAMA 1997;277:997-1003.
11. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 1995;45:263-78.
12. Society of Surgical Oncology. SSO develops position statement on prophylactic mastectomies. SSO News 1993;1:10-14.

13. Güemes A, Sousa R, Salinas JC, et al. Prophylactic mastectomy for patients at high risk of breast carcinoma. En: Düren E, Tüzüner A, Sayek Y, editors. Proceedings EuroSurgery 2000. Bologna: Monduzzi Editore S.p.A., 2000; p. 197-202.
14. Lopez MJ, Porter KA. The current role of prophylactic mastectomy. Surg Clin N Am 1996;76:231-43.
15. O'Shaughnessy JA. Chemoprevention of breast cancer. JAMA 1996;275:1349-53.
16. Eisinger F, Geller G, Burke W, et al. Cultural basis for differences between US and French clinical recommendations for women at increased risk of breast and ovarian cancer. Lancet 1999;353: 919-20.
17. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10000 individuals. J Clin Oncol 2002;20:1480-90.
18. Osorio A, Barroso A, Martínez B, et al. Molecular analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in 32 breast and/or ovarian cancer spanish families. Br J Cancer 2000;82:1266-70.
19. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. Br J Cancer 2002;86:76-83.
20. Lawrence WF, Peshkin BN, Liang W, et al. Cost of genetic counseling and testing for *BRCA1* and *BRCA2* breast cancer susceptibility mutations. Cancer Prev Biomarkers Prev 2001;5:475-81.
21. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77-84.
22. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten W, et al. Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. N Engl J Med 2001;354:159-64.
23. Hartmann LC, Schaid D, Sellers T, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1-2* mutation carriers [abstrac]. Proc Am Assoc Cancer Res 2000;41:222.
24. Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, et al. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. Am J Surg 2000;180: 439-45.
25. Buehler PK. Patient selection for prophylactic mastectomy: Who is at high risk? Plast Reconstr Surg 1983;72:324-7.
26. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993;71:1258-65.
27. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risk of cancer in *BRCA1* mutation carriers. Lancet 1994;343:692-5.
28. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. JAMA 1993;270:1563-8.
29. Funkhauser E, Waterbor JW, Cole P. Mammographic patterns and breast cancer risk factors among women having elective screening. South Med J 1993;86:177-80.
30. Russo J, Russo IH. Cellular basis of breast cancer susceptibility. Oncol Res 1999;11:169-78.
31. Turner B, Harrold E, Matloff E, et al. *BRCA1/BRCA2* germline mutations in clinically recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with *BRCA1/BRCA2* mutations. J Clin Oncol 1999;17: 3017-24.
32. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for *BRCA1* and *BRCA2*: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). Breast Cancer Res Treat 2002;73:97-112.
33. Khurana KK, Loosmann A, Numann PJ, et al. Prophylactic mastectomy: pathologic findings in high-risk patients. Arch Pathol Lab Med 2000;124:378-81.