

Mammectomies sous-cutanées et reconstruction mammaire immédiate : indications et résultats

G. BODY *, L. OULDAMER
(Tours)

Résumé

La chirurgie prophylactique mammaire, abordée ici sous l'angle des femmes présentant une prédisposition génétique, concerne deux types de patientes : d'une part les femmes mutées indemnes de cancer du sein, pour lesquelles la chirurgie peut être considérée comme une « vraie » prophylaxie ; d'autre part les femmes mutées non indemnes, déjà atteintes d'un cancer du sein, pour lesquelles le rôle de la chirurgie dite prophylactique est plus complexe.

Les deux principaux types de mammectomie réalisée dans ce cadre sont la mammectomie avec conservation de l'étui cutané (skin sparing mastectomy) et la mammectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (nipple sparing mastectomy). Le type de reconstruction le plus couramment utilisé repose sur les implants prothétiques. L'utilisation des lambeaux libres reste rare, restant une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale, essentiellement chez les patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. La mammectomie

CHRU - Hôpital Bretonneau - Centre Olympe de Gouges - Pôle de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale, reproduction et génétique - Boulevard Tonnellé - 37044 Tours cédex 01

* Correspondance : body@med.univ-tours.fr

bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne de cancer du sein porteuse d'une mutation BRCA1/2. Par contre, pour ce qui est de la mammectomie controlatérale prophylactique, il n'existe pas de preuve qu'elle permette une réduction du risque de décès, ce qui pourrait faire considérer celle-ci comme une « fausse » chirurgie mammaire prophylactique. Dans tous les cas les indications doivent être bien posées, en dehors de tout contexte d'urgence, après concertation pluridisciplinaire, la place du chirurgien et de l'onco-généticien étant essentielle ; le rôle de la patiente, après avoir reçu une information complète et, le cas échéant, avoir bénéficié d'une préparation psychologique adaptée, est primordiale, car dans tous les cas la décision finale relève de son choix personnel.

Mots clés : chirurgie prophylactique, cancer du sein, reconstruction mammaire

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La question soulevée ici est celle de la mammectomie bilatérale, qu'elle soit d'emblée bilatérale, et dans ce cas le plus souvent prophylactique (MBP), ou qu'il s'agisse d'une mammectomie controlatérale prophylactique (MCP) chez une femme ayant ou ayant eu un cancer du sein. Cette chirurgie prophylactique, radicale et mutilante, connaît aux États-Unis un développement considérable sur lequel il est légitime de s'interroger.

Concernant la MBP, le nombre croissant de familles mutées dépistées a multiplié les indications de la chirurgie prophylactique. Malgré l'amélioration de la surveillance grâce à la résonance magnétique nucléaire (IRM) tous les 6 mois, celle-ci ne permet pas de réduire le risque d'apparition d'un cancer du sein souvent grave chez des

femmes jeunes. Les données récentes qui font état d'une réduction de l'ordre de 95 % du risque de cancer du sein pour les femmes bénéficiant d'une chirurgie prophylactique ont entraîné une multiplication des indications de la chirurgie prophylactique.

Pour ce qui est de la MCP, dans la base de données de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *Cancer Registry* comportant 142 755 femmes traitées chirurgicalement pour un cancer du sein de stades I à III, on observe une augmentation du taux de MCP de plus de 150 % entre 1998 et 2003 [1]. Selon Arrington [2], 55,9 % des femmes qui subissent une mammectomie pour cancer du sein entre 2006 et 2007 choisissent une MCP. Pour Jones [3], le pourcentage de femmes optant pour la MCP est passé de 6,5 % en 1997 à 16,1 % en 2007. Cette tendance observée outre-Atlantique ne semble pas atteindre l'Europe : une étude multicentrique compare les pratiques entre les pays américains et européens : dans une population de 927 femmes mutées BRCA1 ou 2 traitées pour un cancer du sein unilatéral, 253 (27,3 %) ont subi une MCP. Les taux de MCP sont très différents selon les pays : 28 % au Canada et 49,3 % aux États-Unis, contre 0 % en Norvège, 4,4 % en Pologne, 5,9 % en Italie, 10 % en France et 15,8 % en Autriche [4]. Une autre étude confirme cette approche différente entre le continent nord-américain et l'Europe : dans une étude suisse [5] portant sur 881 patientes d'âge ≤ 80 ans, opérées pour un cancer du sein de stades I à III entre 1995 et 2009, traitées par chirurgie conservatrice dans 62,5 % des cas et par mammectomie dans 37,5 %, une MCP n'a été pratiquée que 23 fois soit 2,6 % sur l'ensemble de la population étudiée (7,0 % dans le groupe des patientes traitées par mammectomie), sans changement de la tendance au cours de la période étudiée. Pour expliquer ces différences observées entre les pratiques aux États-Unis et en Europe, les auteurs évoquent des facteurs médico-sociaux et culturels de la part du public ainsi que des approches chirurgicales différentes donnant une place plus grande à la chirurgie plastique.

S'agissant d'une problématique se posant essentiellement chez les femmes à risque génétique, c'est donc essentiellement sur cette population que nous centrerons ce travail. Environ 25 % des femmes atteintes de cancer du sein ont un antécédent familial de cancer du sein. Dans 10 % des cas, un syndrome héréditaire est très probable [6]. Les moins rares concernent BRCA1 et BRCA2 dont les mutations rendent compte d'environ 2 à 5 % des cancers du sein. Nous considérerons ici essentiellement les mutations BRCA1 et BRCA2 qui représentent la grande majorité des indications de chirurgie préventive.

Deux grandes situations très différentes doivent être bien individualisées :

- les femmes mutées indemnes de cancer du sein pour lesquelles la chirurgie peut être considérée comme une « vraie » prophylaxie ;
- les femmes mutées non indemnes déjà atteintes d'un cancer du sein, pour lesquelles le rôle de la chirurgie dite prophylactique est plus complexe. Il n'existe en effet pas de preuve de la réduction du risque de décès par la MCP, ce qui pourrait faire considérer celle-ci comme une « fausse » chirurgie mammaire prophylactique.

Ce texte s'est très largement inspiré des recommandations professionnelles de l'Institut national du cancer sur ce sujet, publiées en 2009 [7].

I. TECHNIQUES

I.1. Quel bilan préalable à la chirurgie prophylactique ?

I.1.a. L'IRM

Le taux de lésions malignes occultes découvertes sur pièces de mammectomie prophylactique varie dans les études publiées de 0 à 10 % [8-11]. Cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité des populations retenues, mutées ou non, indemnes ou non de cancer.

La réalisation de cette chirurgie prophylactique doit impérativement être précédée d'un bilan comportant une IRM mammaire : il ne semble pas utile de la refaire si elle date de moins de 4 à 6 mois. Dans le cas où l'IRM est positive, il est recommandé de réaliser si possible une biopsie sous IRM. Une échographie ciblée suivie d'une biopsie (en cas de lésions retrouvées) peut être une alternative.

I.1.b. Faut-il faire une procédure de prélèvement du ganglion sentinelle ?

Dans toutes les séries, les lésions malignes sont majoritairement (au moins 2/3 des cas [12]) des carcinomes intracanalaires, le reste étant des canaux invasifs de taille inférieure à 5 mm et donc à risque extrêmement faible d'atteinte ganglionnaire. La mammectomie totale serait donc le traitement suffisant de ce type de lésions. En cas de carcinome infiltrant, une exploration chirurgicale axillaire secondaire devrait néanmoins être discutée (ganglion sentinelle ± curage axillaire). Au total, l'excellent pronostic des rares lésions découvertes sur les pièces de mammectomie prophylactique ne justifie pas la réalisation systématique d'une procédure de ganglion sentinelle [10, 13], tout particulièrement si l'IRM est normale.

I.2. Mammectomie bilatérale prophylactique (MBP)

I.2.a. La mammectomie

Quelle que soit la technique utilisée, la mammectomie doit permettre l'ablation du maximum de tissu glandulaire. Cela peut paraître évident mais, en pratique, les limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire ne sont pas bien définies, qu'il s'agisse des limites latérales (en particulier dans le quadrant supéro-externe) ou des limites superficielles (sous-cutanées) ; le seul plan anatomique net est le plan postérieur, constitué par le plan des muscles de la paroi thoracique. Concernant la dissection par rapport à la peau, celle-ci se fait dans le plan dit des crêtes de Duret et l'épaisseur de la peau et du tissu sous-cutané laissé en place ne devrait pas excéder 5 mm [14], de façon régulière sur toute l'étendue du décollement sous-cutané.

La MBP peut se faire selon trois techniques :

- mammectomie avec résection de peau et de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) : cette technique est exclue du sujet abordé ici ;
- mammectomie avec conservation de l'étui cutané (*skin sparing mastectomy*) : la PAM est enlevée en monobloc avec le reste de la glande. L'étui cutané est ainsi préservé soit dans sa totalité, soit en le réduisant (incision elliptique péri-aréolaire, ou incision en T inversé suivant un schéma de mammoplastie type Wise) lorsque le sein est très ptosé et/ou très large (pour limiter les risques vasculaires sur ce lambeau cutané « au hasard ») pour adapter l'étui cutané au volume que l'on souhaite reconstruire ;
- mammectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (*nipple sparing mastectomy*) : encore parfois appelée mammectomie sous-cutanée, la dissection en arrière de la PAM se fait dans un plan laissant en place le moins de tissu glandulaire possible tout en préservant la vascularisation (épaisseur de 5 mm ?). Ces prélèvements rétro-PAM sont remis séparément du reste de la pièce pour une étude histologique ciblée, l'existence de lésions atypiques, voire malignes faisant réviser *a posteriori* (pas d'examen extemporané) la conservation de la PAM ou du cône mamelonnaire. Il faut ajouter que la technique de conservation de la PAM ne peut être proposée que si la reconstruction associée peut remplacer « volume pour volume » le sein naturel (sans nécessité de réduction importante de l'étui cutané pour l'adapter au volume reconstruit).

Au total, le geste chirurgical doit s'efforcer de trouver un équilibre entre les trois paramètres suivants :

- la crainte de laisser du tissu glandulaire en place, susceptible de faire le lit d'un cancer ultérieur ;
- la crainte d'une exérèse trop poussée vers la peau, menaçant sa vascularisation et pouvant être responsable d'une nécrose cutanée qui aurait des conséquences extrêmement préjudiciables sur les suites d'une reconstruction mammaire faite dans le même temps opératoire (de plus réalisée le plus souvent à l'aide d'un implant prothétique) ;
- le souci du meilleur résultat esthétique et « fonctionnel » possible, lié lui à la qualité, l'épaisseur et l'étendue des tissus cutanés et sous-cutanés préservés.

Pour faire le choix de la technique chirurgicale dans le contexte de la chirurgie prophylactique, il n'y a jamais urgence. En conséquence il faut prendre le temps de bien expliquer à la patiente les risques inhérents à la technique chirurgicale choisie :

- il existe un risque résiduel de cancer après MBP, vraisemblablement très faible, mais qu'on ne peut pas exclure en particulier en cas de préservation cutanée et surtout en cas de conservation de la PAM ;
- les résultats esthétiques varient selon le type de mammectomie envisagé : ainsi les mammectomies avec conservation de l'étui cutané donnent de meilleurs résultats que les mammectomies conventionnelles, et les mammectomies préservant la PAM donnent de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui ;
- aucun bénéfice fonctionnel (sensibilité, facilité d'intégration de la reconstruction au schéma corporel, etc.) n'a été clairement démontré pour un type de mammectomie par rapport à un autre.

1.2.b. La reconstruction mammaire

La très grande majorité des MBP sont associées à une reconstruction, le plus souvent immédiate et le plus souvent par implants prothétiques. La décision d'une reconstruction relève du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou non, immédiate ou différée, techniques de reconstruction possibles, avantages et inconvénients des différentes situations). Cette information doit être complète et objective, ce qui implique une durée et un nombre de consultations adaptées à chaque situation particulière.

1.2.b.i. La reconstruction par prothèse

Soixante-dix à 80 % des reconstructions sont effectuées par prothèse [15-17].

La technique consiste à mettre en place une prothèse située au moins en partie en position rétro-musculaire (rétro-pectorale). Ces prothèses sont constituées d'une enveloppe de silicone et d'un contenant pouvant être soit du sérum physiologique, soit un gel de silicone (préférée le plus souvent en reconstruction pour éviter les effets de vagues (plissement) visibles des prothèses « salines »). Dans certains cas, la mise en place de cette prothèse préremplie est précédée par la mise en place d'une prothèse d'expansion (*expander*), prothèse qui peut être gonflée progressivement après sa mise en place par injections répétées transcutanées de sérum physiologique. Cette technique d'expansion peut être proposée lorsque le chirurgien estime que la qualité des tissus qui entoureront la prothèse ne permet pas d'avoir d'emblée le volume mammaire souhaité.

En période préopératoire précoce, les effets secondaires et complications sont dominés par les douleurs, les hématomes, l'infection, la nécrose, la luxation de prothèse, plus à distance par la contracture capsulaire et la rupture. Ces « complications » surviennent dans les séries ne s'intéressant qu'aux mammectomies prophylactiques bilatérales [8, 15, 17] dans 30 à 66 % des cas, le chiffre le plus bas correspondant aux complications ayant nécessité une réintervention précoce ou tardive. L'équipe de la Mayo Clinic [17] insiste particulièrement sur la nécessité d'informer les patientes du risque de réintervention (52 % de leurs opérées ayant au moins une réintervention, 27 % au moins 2). Le risque de perte définitive de prothèse par complications ne dépasse pas 5 %. Enfin, les dernières revues et études de cohorte [18, 19] ont confirmé l'absence de sur-risque de maladies inflammatoires (connectivite, fibromyalgie) chez les porteuses de prothèse à gel de silicone.

I.2.b.ii. La reconstruction par lambeau musculo-cutané

C'est l'utilisation de tissus autologues transférés sur le site de mammectomie en conservant leur vascularisation d'origine (lambeaux pédiculés) ou après section du pédicule d'origine, rebranché (micro-anastomose) sur un pédicule local (lambeaux libres).

Les lambeaux musculo-cutanés bilatéraux pédiculés (grand dorsal, TRAM) [20, 21] sont peu étudiés dans la littérature voire pas si l'on ne s'intéresse qu'aux reconstructions dans le cadre des prophylaxies pour risque génétique. Les lambeaux musculo-cutanés les plus utilisés actuellement pour une chirurgie prophylactique bilatérale sont les lambeaux libres (avec anastomoses microchirurgicales) permettant une épargne musculaire et limitant donc les séquelles du site donneur.

La morbidité spécifique est constituée par le risque de nécrose du lambeau, partielle dans 2 à 9 % des cas [22, 23], totale dans moins de

1 % des cas [22-24]. La nécrose peut également survenir au niveau du site des prélèvements (4,2 % des sites abdominaux pour les DIEP [25]). À plus long terme, la morbidité semble surtout celle du site de prélèvement : 0,7 à 6,6 % de hernie ou déhiscence de la paroi abdominale après DIEP [22, 25, 26]. Sur une série de 1 195 lambeaux libres [27], le taux de complications est estimé à 27,9 %, avec 7,7 % de complications majeures, 3 % de complications jugées irréversibles dans une autre série [15]. Le taux de réinterventions pour complications varie de 6 à 21 % [15, 23, 24].

I.2.b.iii. Au total

La reconstruction par implants prothétiques est la technique la plus « simple » de reconstruction qui ne nécessite pas d'autre abord ni cicatrice que celui de la mastectomie et évite donc la morbidité propre des sites donneurs. Pour cette raison, cette technique est celle qui doit être privilégiée. Néanmoins, la présence des prothèses, corps étrangers non sensibles, peu ou pas mobiles notamment lors des changements de position, nécessite un temps d'adaptation plus ou moins long pour les femmes. Cette technique permet de reconstruire des seins de volume petit ou moyen, de forme plus ou moins ronde, non ou peu ptosés, d'aspect « figé », mais ne permettant pas d'obtenir des seins de très grande taille et/ou très ptosés.

Les lambeaux libres (DIEP, fessiers...) donnent un résultat plus proche du sein naturel : volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire sensibilité permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique et ses inconvénients. En revanche, il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains et matériels pour sa réalisation, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent un recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire qui reste long, de 7 à 10 heures en moyenne [22, 25, 28, 29]. Pour la patiente, c'est accepter un site cicatriciel supplémentaire et des risques opératoires plus importants.

En conclusion, la reconstruction est le plus souvent immédiate et par implants prothétiques. L'utilisation des lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale. La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie.

I.3. La mammectomie controlatérale prophylactique (MCP)

Le risque controlatéral est souvent l'objet d'une inquiétude majeure de la part de la patiente qui a eu l'expérience d'un cancer du sein. Le risque accru de cancer controlatéral constitue la différence la plus significative du risque de rechute entre les cancers du sein BRCA1/2 et les formes sporadiques.

Il n'y a actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement aux problèmes techniques de la chirurgie mammaire (particulièrement sur le plan de la reconstruction) pour les femmes ayant déjà eu un traitement pour cancer du sein et chez lesquelles se pose le problème d'un geste « prophylactique » contro-, voire bilatéral pour les patientes ayant bénéficié initialement d'un traitement conservateur. Le choix de la ou des techniques de reconstruction, si cette dernière est souhaitée par la patiente, va tenir compte de la situation différente des deux seins (déjà traités ou non) pour essayer d'obtenir un résultat aussi symétrique que possible alors que la situation de départ est différente.

Deux types de situation se présentent selon que la question de la chirurgie prophylactique se pose chez une patiente ayant un antécédent de cancer du sein ou chez une patiente venant de se voir découvrir un cancer du sein.

1. La patiente a déjà eu un traitement complet de son cancer du sein et se trouve dans une situation de demande prophylactique uni (si le traitement initial n'était pas conservateur ou si le choix se porte uniquement sur le sein indemne) ou bilatérale. Le choix de la technique de conservation dépend bien sûr des différentes situations :

- traitement antérieur radio-chirurgical conservateur d'un côté que l'on ne souhaite pas modifier et mammectomie prophylactique de l'autre en sachant alors que la technique de reconstruction devra être choisie pour donner un résultat morphologique aussi proche que possible du sein traité, car il est déconseillé de réaliser une symétrisation sur sein conservé irradié (risque de complications cicatricielles et glandulaires, techniques de plastie glandulaire difficiles à réaliser du fait de la mauvaise plasticité de la glande irradiée, risque de sein « pierreux » après ces plasties, et donc mauvais résultats esthétiques) ;
- sein traité ayant déjà eu une reconstruction, la solution « idéale » est de proposer la même technique de reconstruction pour la chirurgie prophylactique controlatérale, en sachant qu'elle n'est pas toujours souhaitée par la patiente, notamment quand la reconstruction initiale a été faite par lambeau musculo-cutané et que la patiente juge ce geste « trop lourd » en termes fonctionnels ;

- sein traité ayant eu une mammectomie totale avec ou sans irradiation, ou totalisation demandée également du côté du traitement radio-chirurgical antérieur : les choix techniques devront prendre en compte le manque de tissu cutané du côté déjà traité, ainsi que des résultats différents que pourraient donner une même technique de reconstruction sur un sein irradié d'un coté et indemne de l'autre.

2. La patiente à contexte héréditaire chez laquelle vient de se voir découvrir un cancer du sein. Si celui-ci relève d'un traitement conservateur, il semble raisonnable de lui proposer la chirurgie conservatrice dans un premier temps, permettant ainsi d'obtenir les facteurs nécessaires aux traitements adjuvants et au pronostic (pertinence ou non du geste controlatéral selon l'importance du risque métastatique du cancer qui vient d'être découvert). La chirurgie conservatrice réalisée et les facteurs histologiques obtenus, se pose alors le problème d'intégrer la discussion du risque héréditaire. Dans l'idéal, la stratégie après chirurgie (en particulier le fait d'en rester à un traitement conservateur) devrait être décidée avant la réalisation de la radiothérapie. Le contexte anxigène du diagnostic récent de cancer et de sa prise en charge, les délais nécessaires pour préciser le risque génétique rendent cette solution « idéale » difficilement réalisable en pratique. Il s'agit d'une situation nouvelle dont les acteurs de la prise en charge d'un cancer du sein doivent être avertis afin d'intégrer d'emblée le contexte héréditaire voire génétique, avec ses possibles retombées sur le traitement local, dès la première discussion stratégique de prise en charge de ces patientes. Dans une revue récente, Zacharia *et al.* [9] relèvent le fait qu'il n'y a pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux suites et à la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique chez les patientes ayant déjà eu un cancer du sein. Une seule étude [8] relève des taux de complications comparables après reconstruction chez des patientes indemnes ou ayant eu un cancer avec un taux global de complications et effets secondaires de 50 %, dont 70 % avaient nécessité une réintervention. À noter dans cette étude, pour les complications précoces (infection, nécrose, saignement, luxation de prothèse) un taux d'infections plus élevé (26 *versus* 13 %) dans le groupe des patientes ayant déjà eu un cancer, alors que les taux étaient moindres pour les autres complications. Les taux de complications tardives (coque, luxation de la prothèse, mauvais résultats esthétiques) sont comparables dans les deux groupes.

En conclusion, si l'augmentation du risque de cancer controlatéral en cas de mutation BRCA est acquise, le bénéfice éventuel sur la survie de la chirurgie préventive ou d'un diagnostic précoce du cancer controlatéral

n'est pas documenté. Les résultats publiés sont d'interprétation limitée par la petite taille des populations étudiées, le caractère rétrospectif de presque toutes les séries [30]. Enfin, ces études rétrospectives ne prennent pas en considération, du fait de la petite taille de l'échantillon, le gène en cause (BRCA1 ou BRCA2) qui n'est probablement pas indépendant du bénéfice du tamoxifène ou de la castration.

II. INDICATIONS

On ne saurait trop insister sur le fait que la MBP comme la MCP relèvent d'un choix personnel de la patiente et que le médecin doit s'efforcer de ne pas influencer ce choix par ses propres convictions. Cette position est d'autant plus importante que la chirurgie prophylactique ne s'appuie pas sur des certitudes absolues : pour Kurian [31], si la mammectomie prophylactique à l'âge de 25 ans associée à l'ovariectomie bilatérale prophylactique à l'âge de 40 ans entraîne une amélioration importante de la probabilité de survie, le dépistage par mammographie associée à l'IRM semble apporter une survie comparable à celle de la mammectomie prophylactique.

II.1. Mammectomie bilatérale prophylactique (MBP)

II.1.a. Femmes mutées porteuses d'une mutation BRCA1/2, indemnes

Malgré son caractère mutilant, la mammectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2.

La mammectomie bilatérale prophylactique peut être envisagée sur demande de la patiente à condition toutefois qu'elle ait été correctement informée.

Tout geste de mammectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'onco-généticien impliqués dans la prise en charge de la patiente. Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente. On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée : les décisions ne doivent jamais être prises dans un contexte d'urgence. La mammectomie comme la reconstruction seront d'autant mieux acceptées que la patiente aura pris une place décisive dans les choix thérapeutiques.

II.1.b. Femmes non porteuses d'une mutation BRCA1/2, à risque génétique probable

Une mammectomie bilatérale peut être envisagée dans le cas où il existe une volonté d'attitude préventive de la part de la femme et une forte présomption de prédisposition génétique, notamment en cas d'antécédents personnels de cancer.

Compte tenu de la complexité de cette situation, la décision relève d'une approche multidisciplinaire avec au minimum le chirurgien et l'onco-généticien impliqués dans la prise en charge de la patiente.

II.2. Mammectomie controlatérale prophylactique (MCP)

Une revue Cochrane a répertorié en 2004 huit études incluant 1 708 patientes qui ont eu une MCP [30]. Les auteurs concluent que cette chirurgie diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95 % mais sans modifier la survie. Dans cette revue systématique les reculs sont variables, les indications dépassent le cadre de l'hérédité, les analyses moléculaires n'ont pas été faites, les modalités du geste chirurgical sont variables et ne répondent plus aux « standards » actuels. En particulier, les anciennes mammectomies « sous-cutanées » conservant la PAM laissaient en place une partie substantielle de la glande [1].

Il n'y a pas d'études randomisées, elles n'ont pas été faites et ne le seront sans doute jamais. Nous n'avons donc pas les moyens d'éviter le biais de sélection inévitable qui amène à la chirurgie controlatérale les patientes qui ont un pronostic favorable. Dans la série de Metcalfe (491 patientes atteintes de cancer du sein stades I et II, mutées BRCA1 ou BRCA2) [32] avec un suivi médian de 9,2 ans, une seule rechute sur la cicatrice est survenue parmi 146 femmes qui avaient eu une mastectomie bilatérale d'emblée ou une mastectomie préventive controlatérale secondaire, alors que dans le groupe des 336 femmes qui ont gardé le sein controlatéral, on compte 97 cancers controlatéraux (HR 0,03 ; $p = 0,0005$). Dans l'étude de Van Sprundel [33], 148 patientes mutées BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein de stades I à IIIa ont été suivies pendant 3,5 ans (suivi moyen) : une patiente a fait un cancer invasif du sein controlatéral dans le groupe MCP contre 6 dans le groupe des patientes ayant gardé leur sein controlatéral et bénéficiant d'une simple surveillance. La MCP réduit le risque de cancer du sein controlatéral de 91 %, indépendamment de l'effet de l'ovariectomie bilatérale prophylactique. L'étude ne permet pas d'analyser l'impact de la MCP sur la survie. Dans la série de Rotterdam (181 patientes,

environ la moitié sont mutées BRCA1/2), aucune n'a eu de cancer du sein controlatéral à 4,5 ans, mais 16 sont décédées du premier cancer du sein [8].

Le nombre de femmes atteintes qui s'orientent secondairement vers une chirurgie préventive controlatérale est important mais varie selon les séries (18 % à Washington [34], 53 % aux Pays-Bas [33]). Il varie aussi selon le moment où la mutation est connue [35]. Les études récentes confirment les différences de taux de chirurgies préventives controlatérales en fonction du pays [4, 36]. Ce taux varie de 0 en Norvège à quasiment 50 % aux États-Unis, et 5 % en Europe. Les facteurs prédictifs de mammectomie controlatérale en Amérique du Nord sont le jeune âge, le type de chirurgie initiale (15 % en cas de chirurgie conservatrice et 63 % en cas de mastectomie). Les femmes qui ont eu une annexectomie sont plus susceptibles d'avoir une mammectomie controlatérale (33 *versus* 18 %) [99]. D'autres facteurs peuvent influencer l'indication de MCP, tels qu'une histoire familiale de cancer du sein ou un cancer de type lobulaire retrouvés de signification plus fréquente [5]. Guerra *et al.* [37] a décrit une importante variation en fonction de la région du taux de chirurgies préventives faites dans son pays (le Canada) suggérant que la part de différence de « culture » n'est sans doute pas la seule à expliquer les variations connues entre les pays [38]. Il est vraisemblable que les différences de la relation médecin-patient expliquent aussi une partie de ces divergences. Dans la série de Montgomery [39], l'avis du médecin vient en premier lieu comme déterminant du choix de la chirurgie controlatérale. À noter que dans cette importante enquête internationale (n = 927), le taux de reconstruction mammaire immédiate (RMI) n'est pas mentionné et le cancer du sein était connu au moment du test génétique [36].

Lorsque la recherche de mutation est faite lors du diagnostic du cancer du sein, l'étude de Schwartz *et al.* rapporte que sur 31 femmes, pratiquement la moitié de celles qui ont une mutation choisissent la mastectomie bilatérale [40] et 7 sur 7 ont également fait ce choix dans l'étude de Weitzel *et al.* [41].

Les motivations amenant une femme à demander ou à accepter une MCP sont variées : dans l'étude de Han [42], qui n'est pas limitée aux seules indications génétiques, la principale motivation est représentée par la peur d'avoir un autre cancer dans 81 % des cas, loin devant l'âge au moment du diagnostic (40 %) et l'anxiété générée par la surveillance (37 %), alors que l'influence de la famille ou des amis et le contexte familial ne représentent respectivement que 16 et 10 % [42].

Quatre situations peuvent être envisagées :

1). *Patiente mutée (BRCA1/2) chez laquelle est diagnostiqué un cancer*

Le traitement du cancer, l'évaluation de son pronostic et le risque controlatéral lié à la mutation doivent être pris en charge conjointement. Les risques de rechute et de décès à 10 ans peuvent être estimés par des logiciels (le plus utilisé est Adjuvant Online) selon les caractéristiques de la tumeur, mais il n'est pas acquis que les facteurs pronostiques traditionnels (taille tumorale, grade histopronostique) s'appliquent de la même façon en cas de mutation BRCA1 [43]. La plupart des femmes dans ces situations seront vraisemblablement surveillées par IRM, qui vont permettre des diagnostics plus nombreux [44, 45]. L'information sur le risque controlatéral fait partie de l'information sur les risques futurs (récidive locale, métastase à distance, rechute controlatérale).

Les facteurs qui vont influencer le choix d'une chirurgie préventive controlatérale sont liés au risque de rechute du premier cancer et à la perception de ce risque par la patiente. La discussion doit prendre en compte d'une part les risques de récurrence et le pronostic qui en découle, d'autre part le contexte personnel.

Les facteurs qui influencent les risques de récurrence et le pronostic qui en découle sont les suivants :

- l'âge de survenue du cancer ;
- le pronostic du cancer du sein (mesuré par la taille, l'atteinte ganglionnaire, le caractère invasif de la tumeur, le grade histologique, les récepteurs stéroïdiens, l'expression d'HER2-neu) ;
- les traitements systémiques éventuellement associés (chimiothérapie, traitements à visée hormonale (tamoxifène, anti-aromatase chez les femmes ménopausées, chirurgie préventive des annexes).

Quant au contexte personnel, il est fonction de paramètres de plusieurs ordres :

- la perception de la maladie à travers le vécu familial (nombre de cas de cancers du sein/ovaire, proximité des personnes touchées, nombre de décès par cancer dans la famille) ;
- la présentation par les soignants des risques et des options ;
- le type de chirurgie du sein atteint (mammectomie ou conservation possible) ;
- les conditions de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) uni- ou bilatérale ;
- désir de symétrie en cas d'obésité.

2). *Cancer du sein survenant chez une femme non testée mais appartenant à une famille ayant une mutation connue*

Si la plupart des femmes appartenant à une famille dont le risque a été documenté par une mutation sont informées, elles ne consultent pas toujours [46]. Il se peut aussi que l'appartenance à une famille à risque ne soit reconnue que lors de l'apparition du cancer du sein. Lorsque la mutation familiale est identifiée, le laboratoire de biologie moléculaire est capable de confirmer rapidement (en quelques jours) la présence (ou l'absence plus rarement) de la mutation chez la personne atteinte. Il est préférable de s'assurer de la présence de la mutation familiale vu la possibilité de phénotopies (6 % pour Meijers-Heiboer [35]). Dans ce cas on en revient à la situation précédente d'un cancer du sein avec mutation BRCA1/2. La différence est dans la connaissance d'une mutation dans le contexte aigu de la prise en charge du cancer du sein.

3). *Cancer du sein survenant chez une femme appartenant à une famille à risque héréditaire non encore testée*

Il s'agit d'une situation fréquente. La famille n'a peut être pas fait la démarche ou c'est la tumeur supplémentaire qui vient d'être diagnostiquée qui fait que la famille entre dans le cadre des analyses moléculaires à la recherche d'une mutation. Il peut s'agir aussi d'un cancer du sein survenant de façon apparemment isolée mais dont les caractéristiques (âge de survenue, phénotype basal/triple négatif) font évoquer une mutation BRCA1/2. Il est possible d'envisager une recherche de mutation BRCA1/2, en sachant que le délai nécessaire actuellement n'est pas compatible avec l'organisation habituelle du traitement.

Ce délai est variable selon les laboratoires, mais l'analyse peut être demandée en priorité si elle influence le traitement resté en attente. L'importance des conséquences de la découverte d'une mutation BRCA peut sans doute légitimer de temporiser quelque temps avant de décider du traitement définitif [47], en particulier dans la discussion entre traitement conservateur radio-chirurgical associé à une surveillance controlatérale et mammectomie bilatérale, d'autant que les informations sur le risque controlatéral et ses possibles conséquences peuvent être lourdes à gérer au moment du diagnostic et pendant les traitements initiaux [48]. Le fait de commencer par un traitement systémique (chimiothérapie ou traitement à visée hormonale), si les circonstances cliniques (âge, taille de la tumeur) le justifient, peut permettre d'attendre les résultats des analyses moléculaires et de laisser le temps de la réflexion avant des décisions pour certaines irréversibles.

Il peut être judicieux de proposer une consultation d'oncogénétique dès la consultation initiale pour cancer du sein lorsque le contexte est évocateur d'une hérédité BRCA1/2. Ceci peut permettre d'adapter le traitement local en fonction des conclusions de la consultation d'oncogénétique, voire en fonction du résultat des analyses génétiques si les circonstances permettent d'obtenir le résultat avant la discussion sur le traitement local. En particulier, comme ce sont souvent des femmes jeunes avec une tumeur palpable, une chimiothérapie néo-adjuvante peut permettre d'obtenir la consultation d'oncogénétique, le résultat du séquençage des deux gènes et le temps de la réflexion avant de s'engager sur le traitement local du ou des seins. La majorité de ces femmes n'auront pas de mutation délétère identifiée, mais l'alternative chirurgie conservatrice/radiothérapie associée à une surveillance du sein controlatéral *versus* mammectomie bilatérale, avec éventuelle reconstruction immédiate pour celles qui ont une mutation, mérite probablement le passage sans retard par la consultation d'oncogénétique. Il est bon de rappeler pour le clinicien qui prend en charge la patiente que l'entretien avec un consultant en génétique n'est évidemment pas un engagement à faire les analyses.

4). Femme porteuse d'une mutation ayant un antécédent de cancer du sein traité

Si les experts sont unanimes à recommander de faire le maximum pour identifier la mutation avant le diagnostic de cancer [49], de nombreuses patientes auront leur diagnostic de mutation en même temps ou après le cancer du sein. Actuellement, la consultation d'oncogénétique initiale se situe en effet le plus souvent à distance du traitement. Les recommandations de surveillance des cancers du sein donnent désormais les indications des consultations d'oncogénétique [50].

Les données de la littérature ne mentionnent pas toujours le délai entre le traitement du cancer du sein et la mammectomie controlatérale. Dans la série de Herrinton, un peu plus de la moitié des femmes ont eu l'intervention dans les 4 mois qui ont suivi le traitement initial, donc comme traitement de première intention [51]. On imagine que la proportion des femmes qui choisiront la mammectomie controlatérale comme traitement radical initial sera plus importante que celles qui s'orienteront secondairement vers le même geste. Néanmoins, les données de la littérature sur ce sujet restent limitées.

5). Conclusions

Les situations sont extrêmement différentes selon que le cancer du sein vient d'être diagnostiqué ou est surveillé, selon que la famille a été

testée ou non, selon qu'une mutation familiale a été identifiée ou non, selon que la patiente est connue pour avoir ou pas une mutation.

La mammectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas.

Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur (accord professionnel).

L'information et la décision du geste chirurgical uni- ou bilatéral devront s'appuyer sur l'évaluation des risques à l'aide d'algorithmes ou de nomogrammes d'aide à la décision (Adjuvant Online pour le risque évolutif général du cancer, tufts-nemc.org/ibtr pour le risque de récurrence locale après traitement conservateur du côté atteint, ces risques étant à mettre en balance avec le risque de 25 à 30 % à 10 ans d'atteinte du côté sain).

II.3. Reconstruction mammaire (RM)

II.3.a. Dans le contexte d'une MBP

Les indications de la RM dans ce contexte sont très larges, voire quasi systématiques, cette chirurgie s'adressant à des femmes jeunes et indemnes de cancer.

II.3.b. Dans le contexte d'une MCP

Le contexte est ici différent car la femme a ou a eu un cancer du sein. Le pronostic est en conséquence très différent et, de ce fait, les priorités pour la femme également.

La demande de reconstruction mammaire semble moins importante, ce qui paraît intuitivement peu surprenant. Dans la série de Han [42], le taux de RM n'est que de 52 %, avec une proportion plus importante chez les femmes de moins de 50 ans. La RM est très majoritairement réalisée par implant prothétique (93,5 %), et seulement près de la moitié (49,6 %) ont fait reconstruire la PAM.

III. RÉSULTATS

Les complications liées à la conservation de l'étui cutané +/- de la PAM sont de divers ordres :

III.1. Risques carcinologiques

Le risque résiduel de cancer après mammectomie bilatérale prophylactique est vraisemblablement très faible. Il existe, quel que soit le type de mammectomie réalisée, mais ne semble pas dépendre (pour l'instant) du type de mammectomie choisie [52, 53]. Il est cependant difficile d'affirmer actuellement l'absence de sur-risque lié à la préservation cutanée et surtout à la préservation de la PAM, compte tenu de la rareté de l'événement considéré (1 récurrence mamelonnaire pour 7 récurrences locales chez 575 patientes [52], aucune récurrence mamelonnaire sur 2 récurrences locales sur 124 mammectomies prophylactiques [53]), du recul variable des études, de l'hétérogénéité des patientes incluses, mutées ou non, des techniques employées... et de l'absence d'étude prospective comparative. L'hypothèse d'un sur-risque lié à la préservation de l'étui cutané ou à la préservation de l'étui cutané et de la PAM n'a pas été confirmée ou infirmée jusqu'à maintenant.

III.2. Conséquences esthétiques

III.2.a. Complications

D'étendue variable, la nécrose complique 5 à 25 % de ces mammectomies [8, 54, 55]. Elle est majorée lorsque sont associées des résections de cicatrice antérieure, une incision complexe type Wise (26,5 % de nécrose), des facteurs habituels de risque vasculaire tels que tabac et diabète [55]. La nécrose de la PAM survient dans 6 à 30 % des conservations [56, 57] et serait totale dans la moitié des cas [58]. Les autres complications de la conservation de PAM sont la décoloration (43 %), les malpositions et distorsions [59].

III.2.b. Résultats globaux

Les mammectomies avec conservation de l'étui cutané et de la PAM donnent de meilleurs résultats esthétiques que les mammectomies conventionnelles, et les mammectomies préservant la PAM de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui, tant du point de

vue des observateurs que des patientes elles-mêmes [53, 59], mais ce gain de meilleure image ne retentit pas, au contraire, sur le taux de satisfaction globale des patientes (peur du sur-risque de cancer ?, taux de réinterventions plus important ?...) [60]. Quant au bénéfice fonctionnel de la conservation de la PAM (fonction érectile et sensibilité), il a été peu étudié : 52 à 75 % des patientes [59, 61] disaient avoir conservé une sensibilité au moins partielle de leur PAM (mais une radiothérapie localisée était associée à la conservation de la PAM).

III.3. Conséquences psychologiques

Les conséquences psychologiques sont constantes car quel que soit le contexte, la mammectomie, *a fortiori* lorsqu'elle est bilatérale et prophylactique, est toujours vécue comme une mutilation avec une atteinte importante de l'image corporelle.

Elles seront atténuées par l'obtention d'un résultat esthétique perçu comme bon par la patiente, l'absence de séquelles fonctionnelles, la conscience qu'elle a d'avoir fait un choix mûrement réfléchi dans lequel sa participation a été décisive, mais aussi par le bénéfice apporté par la chirurgie prophylactique la prévenant de façon très importante d'un risque de cancer ultérieur.

Dans cet esprit et en l'absence de contexte d'urgence dans la très grande majorité des cas, l'information médicale et la prise en charge psychologique préopératoires sont essentielles.

CONCLUSION

Il n'existe actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement au suivi des femmes porteuses d'une mutation ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique mammaire (avec ou sans reconstruction).

Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part la détection de la survenue d'un cancer et d'autre part la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur, de leur localisation essentiellement superficielle d'une part, et compte tenu du choix prophylactique fait pour « soulager » les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer d'autre part, il ne semble

pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires indépendants.

Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction. Le seul ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection, est le risque de rupture prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique et quel serait pour la patiente le bénéfice à en faire le dépistage présymptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement. En conséquence, après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal ; aucune imagerie systématique n'est recommandée.

Bibliographie

- [1] Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH *et al.* Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend towards more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5203-9.
- [2] Arrington AK, Jarosek SL, Virnig BA *et al.* Patient and surgeon characteristics associated with increased use of contralateral prophylactic mastectomy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2697-704.
- [3] Jones NB, Wilson J, Kotur L *et al.* Contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer: an increasing trend at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2691-6.
- [4] Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P *et al.* Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008;27(7):1093-7.
- [5] Güth U, Myrick ME, Viehl CT *et al.* Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy: a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol* 2012;38:296-301.
- [6] Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008;14:3-13.
- [7] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer du sein. Recommandations professionnelles. Institut National du Cancer 2009 (www.e-cancer.fr).
- [8] Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB *et al.* Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3335-44.
- [9] Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007;87:317-31, viii.
- [10] Black D, Specht M, Lee JM *et al.* Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI *versus* sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2477-84.
- [11] Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:646-51.
- [12] Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F *et al.* Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006;107:1440-7.
- [13] Boughey JC, Cormier JN, Xing Y *et al.* Decision analysis to assess the efficacy of routine sentinel lymphadenectomy in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 2007;110:2542-50.
- [14] Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1037-44.
- [15] Barton MB, West CN, Liu IL *et al.* Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(35):61-6.
- [16] Contant CM, Menke-Pluymers MB, Seynaeve C *et al.* Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:627-32.
- [17] Zion SM, Slezak JM, Sellers TA *et al.* Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003;98:2152-60.
- [18] Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK *et al.* A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol* 2007;17:374-9.
- [19] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg* 2004;52:598-601.
- [20] Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW. Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:

737-46.

[21] Smith BK, Cohen BE, Biggs TM, Suber J. Simultaneous bilateral breast reconstruction using latissimus dorsi myocutaneous flaps: a retrospective review of an institutional experience. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1174-81.

[22] Drazan L, Vesely J, Hyza P *et al.* Bilateral breast reconstruction with DIEP flaps: 4 years' experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008 Nov;61(11):1309-15.

[23] Hofer SO, Damen TH, Mureau MA, Rakhorst HA, Roche NA. A critical review of perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast reconstructions. *Ann Plast Surg* 2007;59:137-42.

[24] Gill PS, Hunt JP, Guerra AB *et al.* A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1153-60.

[25] Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS *et al.* Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: an experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg* 2004;52:246-52.

[26] Nahabedian MY, Momen B. Lower abdominal bulge after deep inferior epigastric perforator flap (DIEP) breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;54:124-9.

[27] Mehrara BJ, Santoro TD, Arcilla E, Watson JP, Shaw WW, Da Lio AL. Complications after microvascular breast reconstruction: experience with 1195 flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1100-9.

[28] DellaCroce FJ, Sullivan SK. Application and refinement of the superior gluteal artery perforator free flap for bilateral simultaneous breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:97-103.

[29] Hamdi M, Blondeel P, Van LK, Tondou T, Monstrey S. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: a single center's experience. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:83-9.

[30] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:222-231.

[31] Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002748.

[32] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P *et al.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-35.

[33] Van Sprundel TC, MK Schmidt MK, Rookus MA *et al.* Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93:287-292.

[34] Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:321-9.

[35] Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M *et al.* Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003;21:1675-81.

[36] Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J *et al.* International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008;122:2017-22.

[37] Metcalfe K. Breast cancer prevention in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Open Medicine* 2007;1(3):2007.

[38] Julian-Reynier CM, Bouchard IJ, Evans DG *et al.* Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French and Canadian women. *Cancer* 2001;92:959-68.

[39] Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC *et al.* Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6:546-52.

[40] Schwartz MD, Lerman C, Brogan B *et al.* Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:1823-9.

[41] Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. *Arch Surg* 2003;138:1323-8.

[42] Han E, Johnson N, Glissmeyer M, Wagie T, Carey B, DelaMelena T, Nelson J. Increasing incidence of bilateral mastectomies: the patient perspective. *Am J Surg* 2011;201:615-618.

- [43] Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O *et al.* Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007;357:115-23.
- [44] Lord SJ, Lei W, Craft P *et al.* A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1905-17.
- [45] Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC *et al.* BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res* 2007;13:7357-62.
- [46] Christophe V, Leroy T, Adenis C, Reich M, Vennin P. Transmission de l'information dans les familles à risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire mutées BRCA1/2 et taux de consultation des apparentés. *Bull Cancer* 2008;95:395-402.
- [47] Stolier AJ, Corsetti RL. Newly diagnosed breast cancer patients choose bilateral mastectomy over breast-conserving surgery when testing positive for a BRCA1/2 mutation. *Am Surg* 2005;71:1031-3.
- [48] Arden-Jones A, Kenen R, Eeles R. Too much, too soon? Patients and health professionals' views concerning the impact of genetic testing at the time of breast cancer diagnosis in women under the age of 40. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14:272-81.
- [49] Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT *et al.* Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April 2007. *Cancer* 2008;113:2627-37.
- [50] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24:5091-7.
- [51] Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O *et al.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005;23:4275-86.
- [52] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
- [53] Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC *et al.* Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006;203:704-14.
- [54] Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:891-909.
- [55] Woerdeman LA, Hage JJ, Smeulders MJ, Rutgers EJ, van der Horst CM. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:321-30.
- [56] Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148-50.
- [57] Verheyden CN. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1494-500.
- [58] Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, Carolei A, Wysocki WM, Costa A. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy. *World J Surg* 2006;30:1410-3.
- [59] Gerber B, Krause A, Reimer T *et al.* Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238:120-7.
- [60] Frost MH, Slezak JM, Tran NV *et al.* Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23:7849-56.
- [61] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R *et al.* Nipple-sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:47-51.

