

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Segurança oncológica da reconstrução imediata com lipoenxertia em
cirurgia conservadora da mama**

Camile Cesa Stumpf

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Segurança oncológica da reconstrução imediata com lipoenxertia em
cirurgia conservadora da mama**

Camile Cesa Stumpf

Orientador: Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús

Co-orientadora: Profa. Dra. Andréa Pires Souto Damin

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor no Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância: é a ilusão de conhecimento”

Stephen Hawking

DEDICATÓRIA

...à minha família:

Aos meus pais, Aldenir e Marta Stumpf que sempre foram meu exemplo, meu alicerce e que não mediram esforços para me proporcionar tudo que sempre precisei;

Ao meu marido Heitor Morsch Santos, por ser exemplo de seriedade e competência profissional, por ser meu grande incentivador e pelo apoio incondicional nos vários momentos de ausência;

A minha filha Rafaela que completa com tanto amor a minha existência;

A minha irmã Daniele que me apoia e incentiva. Que dá graça e amor a minha pequena Rafaela nos meus vários momentos de ausência.

A minha irmã Nicole Stumpf pela torcida constante.

...à minha amiga:

Ângela Erguy Zucatto, minha parceira de todas as horas, na profissão e fora dela.
Amiga e colega que me dá exemplo e que, ao meu lado, trilha um caminho sério na
arte da mastologia e da cirurgia plástica reconstrutora.
Que divide as alegrias dos tratamentos bem-sucedidos, as frustrações dos que assim
não evoluíram e, principalmente, as inquietudes que cada paciente desperta em mim.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús

Orientador dessa tese pelo exemplo de inovação e de busca de novos caminhos.

Profa. Dra. Andréa Pires Souto Damin

Co-orientadora dessa tese pela orientação, dedicação e disponibilidade em supervisionar e auxiliar.

Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os colaboradores

Pelo apoio, ajuda, amizade e acolhimento durante todos esses anos.

Dra. Ângela Erguy Zucatto

Minha amiga, competente mastologista, pelo exemplo. Pelos ensinamentos e ajuda na melhoria do trabalho durante a elaboração.

Prof. Dr. Edison Capp

Grande incentivador para eu iniciar esse doutorado.

Prof. Dr. Charles Ferreira

Pelo auxílio na análise estatística e interpretação dos dados.

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Pelos brilhantes professores que permitem uma formação de excelência.

A todas as pacientes que participaram deste trabalho, que confiaram suas vidas nas nossas mãos e que são as verdadeiras precursoras dos avanços da ciência.

Meu muito obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMO	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	19
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	19
1.1 Mapa conceitual e esquemático	20
2. Enxerto autólogo de gordura ou lipoenxertia.....	21
2.1 Indicações da Lipoenxertia	23
3. Enxerto Autólogo e Gordura e Risco oncológico.....	24
JUSTIFICATIVA	33
HIPÓTESE	34
OBJETIVOS	35
6.1 Objetivo principal	35
6.2 Objetivos secundários	35
MATERIAS E MÉTODOS.....	Erro! Indicador não definido.
7.1 Descrição da técnica	Erro! Indicador não definido.
7.2 Desenho do Estudo	Erro! Indicador não definido.
7.3 Amostra	Erro! Indicador não definido.
ASPECTOS ÉTICOS.....	36

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ARTIGO.....	466
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
PERSPECTIVAS	711
FICHA DE COLETA DE DADOS.....	722

LISTA DE ABREVIATURAS

LRR - Recorrência loco-regional

AFG - Autologous fat grafting

INCA - Instituto Nacional do Câncer

SBM - Sociedade Brasileira de Mastologia

CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

CCM - Cirurgia conservadora da mama

BCS – Breast Conserving Surgery

EUSOMA - European Society of Breast Cancer Specialists

TCM - Tratamento conservador da mama

IEO - Instituto Europeu de Oncologia

ADSCs - Células-Tronco derivadas do tecido adiposo

Rpm - Rotações por minuto

RESUMO

Segurança oncológica da reconstrução imediata com lipoenxertia em cirurgia conservadora da mama

O uso do enxerto autólogo de gordura ou lipoenxertia (termo em inglês - “lipofilling”) na reconstrução imediata da cirurgia conservadora de mama vem sendo aplicada a fim de atingir resultado estético satisfatório na primeira cirurgia para o câncer de mama em pacientes com relação tumor/mama desfavorável ou em localização de difícil reparo. A segurança oncológica da técnica ainda é discutida devido ao pouco número de pacientes em seguimento.

Objetivo: determinar se há diferença nas taxas de recidiva local e sobrevida livre de doença em relação à realização ou não de lipoenxertia imediata na cirurgia conservadora.

Metodologia: Foram selecionados retrospectivamente os pacientes submetidos à cirurgia conservadora com ou sem lipoenxertia entre 2004 e 2016. Os grupos foram pareados por idade, estadiamento, grau e perfil imuno-histoquímico do tumor. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 60 meses e as taxas de recorrência e sobrevida livre de doença foram avaliadas.

Resultados: 320 pacientes acompanhadas, casos pareados com controles na proporção de 1:4. Não foram observadas diferenças significativas na recorrência loco-regional (LRR) das pacientes que foram submetidas à lipoenxertia simultaneamente à cirurgia conservadora em comparação com os controles, LRR 0,86% ao ano x 0,70% ao

ano, $p \Rightarrow 0,05$, respectivamente. Não houve diferenças na sobrevida livre de doença entre os grupos.

Conclusão: Após 60 meses de seguimento, não houve diferença significativa nas taxas de recorrência loco-regional entre o grupo de lipoenxertia imediata e o grupo controle. Esses achados sugerem a segurança oncológica da reconstrução imediata com a lipoenxertia, propondo a técnica como eficaz, segura e com ótimo resultado estético para o câncer de mama.

Palavras-chave: enxerto autólogo de gordura, cirurgia conservadora da mama, reconstrução mamária imediata, câncer de mama, recorrência.

ABSTRACT

Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery

Importance: Autologous fat grafting (AFG), or lipofilling, has been used for immediate reconstruction at the time of breast-conserving surgery in order to achieve a satisfactory cosmetic outcome in patients with breast cancer and an unfavorable tumor-to-breast volume ratio or unfavorable tumor location. However, the oncologic safety of this technique is still unclear.

Objective: To determine whether AFG performed simultaneously with breast-conserving surgery is associated with differences in local relapse rates and disease-free survival.

Design: Matched retrospective cohort study.

Setting: Tertiary referral center.

Participants: Patients undergoing breast-conserving surgery with or without AFG between 2004 and 2016 were retrospectively enrolled and matched for age, staging, grade, tumor histology, and tumor immunohistochemical profile.

Main Outcome(s) And Measure(s): The cumulative incidence of locoregional recurrence (LRR) and disease-free survival were the primary end points, while distant recurrence and overall survival were the secondary end points.

Results: A total of 320 patients were followed. Cases were matched with controls at a 1:4 ratio. There was no difference in LRR or distant recurrence of breast cancer between

the two groups. The annual LRR rate was 0.86% in patients who received immediate AFG vs. 0.7% in patients undergoing breast-conserving surgery alone ($P \geq 0.05$). Number of lymph nodes was the sole independent risk factor for local recurrence ($p=0.045$). No significant differences in disease-free survival rates were found between the groups.

Conclusions and Relevance: At a mean follow-up of 5 years, no significant differences in locoregional recurrence rates were found between patients who received immediate AFG and those who underwent breast-conserving surgery alone. These findings corroborate previous research demonstrating the oncological safety of immediate AFG reconstruction, further suggesting that this technique as a safe, effective way to achieve optimal cosmetic outcomes in primary breast cancer surgery without jeopardizing oncologic outcomes.

Keywords: autologous fat grafting, breast conservative surgery, immediate breast reconstruction, breast cancer, recurrence.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, atingindo 2.088.849 novos casos no mundo em 2018, mesmo com o significativo avanço no tratamento cirúrgico e nas terapias adjuvantes. Recentemente, a incidência vem aumentando 0,4% por ano e 41.760 mulheres irão morrer de câncer de mama nos Estados Unidos em 2019 (1) (2). No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2018 é de 59.000 novos casos de câncer de mama, representando 29,5% de todos os cânceres que acometem as mulheres (3).

Atualmente, no Brasil, o rastreamento preconizado é o bianual, a partir dos 50 anos, segundo as diretrizes para a detecção precoce do Câncer de mama no Brasil (4), o qual difere da recomendação da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), que recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade, visando ao diagnóstico precoce e à redução da mortalidade em uma faixa importante da população (mulheres entre 40-49 anos), responsável por cerca de 15-20% dos casos de câncer de mama (5).

A educação direcionada ao rastreamento populacional, os avanços tecnológicos na detecção precoce, a análise precisa da histopatologia, a identificação do perfil hormonal e os tratamentos quimioterápicos individualizados têm feito da cirurgia conservadora da mama (CCM) o tratamento cirúrgico mais utilizado e de escolha, principalmente, para as pacientes em estádios iniciais, pois o tratamento local com CCM e radioterapia adjuvante é equivalente à mastectomia radical modificada em termos de sobrevida global e controle loco-regional da doença (6) (7) (8) (9). Dados da European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), já em 2012, mostravam um declínio nas indicações de mastectomias e um aumento nas indicações de CCM em 84% dos casos e sucesso em 78% das vezes (10). O tratamento conservador da mama, então, consiste em tratar o câncer de mama com segurança oncológica, mas mantendo uma mama residual com forma e função cosmética.

Com a ampliação das indicações do tratamento conservador, a técnica cirúrgica para essa cirurgia vem sendo mais estudada e sofrendo transformação constante, nos últimos anos, devido a associação das técnicas de oncoplastica da mama, que são técnicas de reconstrução glandular e de mamoplastias aplicadas à cirurgia oncológica (11) (12) (13). Apesar da alta taxa de aceitação do paciente com os desfechos cosméticos (86%), todos os pacientes notam alguma assimetria (14) e isso é percebido especialmente em pacientes com mamas menores, quando a relação tumor/mama é desfavorável ou nos tumores que estão localizados nos quadrantes internos e na junção dos quadrantes superiores da mama.

Na busca das melhores técnicas para o aperfeiçoamento da CCM e maior satisfação do paciente, o enxerto autólogo de gordura tem se mostrado promissor para melhorar a forma e o volume da mama, as sequelas da radioterapia e os resultados estéticos desfavoráveis (15).

O enxerto de gordura autólogo ou lipoenxertia (termo em inglês, “lipofilling”) tem sido usado para restabelecer o contorno, melhorar a consistência da pele irradiada, corrigir perdas de volume, forma e projeção após tratamentos conservadores de mama e após cirurgias reconstrutoras com a utilização de implantes e retalhos (16) (17) (18) (19) (20). Esta técnica consiste em um procedimento simples e menos invasivo, que pode evitar cirurgias complementares mais extensas como os retalhos miocutâneos. Embora esta técnica não seja nova, seu uso na cirurgia reconstrutora tardia da mama foi introduzido recentemente (21) e, mais recente ainda, a aplicação da técnica na reconstrução imediata (15).

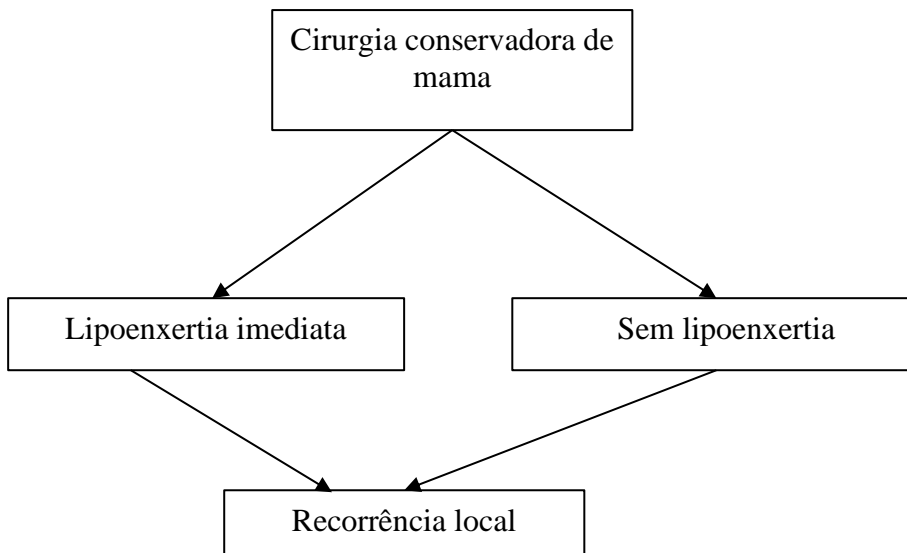
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos publicados na base de dados eletrônicos da *National Library of Medicine* (Pubmed). As palavras-chave utilizadas estão na tabela abaixo, assim como o número de artigos encontrados e o número de artigos selecionados em cada base de dados. Foram selecionados artigos indexados, publicados em inglês, relacionados aos conceitos e conhecimentos relevantes para evolução do projeto de pesquisa e desenvolvimento da base teórica, a fim de responder à questão principal da pesquisa: avaliação da segurança oncológica da lipoenxertia na reconstrução imediata do câncer de mama. Além disso, uma busca manual foi executada na lista de referência dos artigos de interesse para selecionar estudos adicionais relevantes, não identificados pela pesquisa eletrônica. A estratégia de busca completa encontra-se na tabela abaixo. Os artigos selecionados estão entre parênteses e alguns estão presentes em mais de uma base de dados.

Palavras-Chave	Pubmed
"fat grafting" AND "breast reconstruction" AND "recurrence"	103 (21)
"fat grafting" AND "breast reconstruction" AND "recurrence" AND 'breast conservative surgery"	16 (8)
"fat grafting" AND "immediate breast reconstruction" AND 'breast conservative surgery"	11 (2)
"lipofilling" AND "immediate breast reconstruction" AND "recurrence"	3 (2)
"breast conservative surgery" AND "local recurrence"	943 (32)

1.1 Mapa conceitual e esquemático



2. Enxerto autólogo de gordura ou lipoenxertia

O enxerto autólogo de gordura ou lipoenxertia é o processo de transplante do tecido adiposo ou a transferência de gordura autóloga para correção de defeitos da superfície corpórea, alterando forma, volume e consistência dos tecidos. O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo, rico de células adipócitas, ricas em lipídios e, portanto, pode ser considerado o enxerto ideal, uma vez que é abundante, não tem custo, é compatível com o receptor e pode ser obtido de maneira fácil e repetidamente, sem maiores danos ao paciente. O sucesso da técnica, porém, depende do cuidado na coleta, no preparo e no enxerto da gordura (22) (23).

O emprego de lipoenxertia com finalidade estética e reparadora foi empregado pela primeira vez por Neuber, em 1893, para corrigir defeitos faciais causados por tuberculose, utilizando pequenas porções de até 1 cm de tecido gorduroso (24). Logo em 1895, Vicenz Czerny descreveu a transferência de um lipoma da região lombar para preenchimento de um defeito pós-mastectomia (25). Em 1950, Peer *et al.* apresentaram estudo que mostrou pouca viabilidade do enxerto um ano após o transplante, ou seja, uma taxa de reabsorção de cerca de 50% durante o primeiro ano após a lipoenxertia (26). Essa técnica cirúrgica ficou adormecida por muitos anos. O interesse pela lipoenxertia foi reavivado nos anos 80 e estimulado pela inovação cirúrgica da lipoaspiração na cirurgia estética.

A experiência bem-sucedida de Illouz *et al.* com a lipossucção de gordura autóloga e posterior reinjeção dessa gordura na mama iniciou uma série de estudos e publicações de técnicas próprias (27) (28) (29). Fournier propôs a técnica de “liposculpture”, utilização imediata da gordura aspirada, através de uma cânula, para a enxertia. Obteve bons

resultados na face e em reconstruções mamárias que buscavam moderado aumento de volume mamário (30).

Bircoll *et al.*, em 1987, descreveram uma série de casos usando enxerto autólogo de gordura para aumento de mama e reconstrução. Apesar dos casos terem apresentado excelentes resultados por meio de lipoenxertia em microtúneis para aumento e reconstrução mamária, a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica e Reconstructora se posicionou contra a técnica. Discutiu-se a segurança dos enxertos de gordura autóloga, mostrando que grandes quantidades de tecido gorduroso injetado poderiam provocar danos à saúde das pacientes, com aparecimento de dor, necrose gordurosa, cistos oleosos e alterações em mamografias de controle. Melhorias, então, na técnica de lipoaspiração e reinjeção com o mínimo de trauma ao tecido adiposo precisavam ainda ser estudadas, a fim de diminuir a reabsorção tecidual (31) (32) (33).

Coleman, finalmente, entre o final da década de 1990 e início dos anos 2000, padronizou a forma de preparo e aplicação da lipoenxertia utilizando o conceito de microenxertia por microtúneis, e denominou a técnica como de enxerto estruturado de gordura, mostrando resultados bons e reprodutíveis (16) (17). Preconizou que as grandes quantidades de enxerto autólogo deveriam ser implantadas em pequenas parcelas no tecido subcutâneo, a fim de garantir sua vitalidade. Essas porções menores de gordura eram retiradas por aspiração de baixa pressão e centrifugadas, a fim de se obter um concentrado rico em células-tronco de alto rendimento. O material posteriormente injetado é fonte de células pré-adipócitas com grande viabilidade mesmo em tecidos hipóxicos, sendo capaz de promover neoadipogênese e angiogênese (34) (35).

Com a viabilidade e a previsibilidade alcançadas com o emprego da técnica de enxerto autólogo de gordura, associada aos bons resultados publicados em grandes séries de casos, a partir do ano 2000, a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica deixou de condenar a utilização de tecido adiposo em região mamária pela ausência de evidências científicas clínicas de seu potencial maléfico, como tinha previamente sugerido. A partir de então, o uso de células de gordura como material de preenchimento e reconstrução mamária passou a despertar grande interesse nos mastologistas e cirurgiões plásticos especializados em reconstruções mamárias.

2.1 Indicações da Lipoenxertia

Algumas indicações já foram definidas como indicações da lipoenxertia (18) (36) (37) (38) (39) (40) (41):

- Correção de defeitos e assimetrias de cirurgias mamárias prévias, com ampla incisão, com ou sem radioterapia;
- Reconstrução com implantes, para melhorar o tecido de cobertura sobre a prótese;
- Correção de deformidades de contorno após reconstruções com retalhos (grande dorsal e TRAM);
- Correção de resultados inestéticos após reconstrução com técnicas combinadas de retalho e implantes (42);
- Em mamas pequenas pode ser uma opção de reconstrução após a cirurgia conservadora, sem a necessidade de grandes cicatrizes e prolongada recuperação;
- Para corrigir cicatrizes;

- Para estimular a neovascularização em peles irradiadas (43);
- Para melhorar a qualidade da pele e do tecido subcutâneo após mastectomia;
- Em reconstrução total da mama após mastectomia.

3. Enxerto Autólogo e Gordura e Risco oncológico

O tratamento conservador da mama (TCM), que consiste na cirurgia conservadora da mama (CCM) associada a radioterapia, é o tratamento padrão para portadoras de carcinoma mamário em estágios iniciais. Esse tratamento consagrou-se quando Veronesi demonstrou que a taxa de sobrevida do tratamento conservador de mama é semelhante à da mastectomia (7) (8) (9) (44). Uma minoria das pacientes, no entanto, tratada com TCM, tem chance alta de desenvolver recorrência local, o que representa agressividade do tumor, sendo associada a risco aumentado de metástases a distância (45) (46) (47) (48) (49). A etapa mais importante da terapia conservadora, então, é a ressecção completa do tumor, com o objetivo de manter a recorrência local em <1% ao ano e 5% a 10% em 10 anos (50). Embora ensaios clínicos randomizados prévios demonstrem que a alta taxa de recorrência local não altera a sobrevida geral, pacientes com recorrência local serão submetidas a situações de estresse como a re-excisão tumoral, nova quimioterapia e consequências na qualidade de vida da paciente (6) (7) (51). Biazús *et al.* publicaram que, dentre as séries de grande casuística, há uma taxa de incidência cumulativa de recidivas locais de 7% aos 5 anos, 14% aos 18 anos, 15% e 20% aos 20 anos de seguimento, o que representa uma taxa de 1% ao ano após

tratamento. Na sua casuística de 33 casos de recidiva local, a mediana de tempo até a recidiva local após a cirurgia foi de três anos e cinco meses (52).

É importante distinguir entre a verdadeira recorrência local, que se origina nas proximidades do tumor primário pelas células residuais, da presença de um novo tumor primário, ipsilateral. Esses dois eventos têm comportamentos biológicos e prognósticos diferentes. A recorrência local verdadeira significa tumor persistente, radio-resistente, insensível à quimioterapia e potencialmente mais perigoso (46) (53).

O fato de a recorrência local ser maior em pacientes submetidas à cirurgia conservadora faz pensar que no parênquima mamário residual haveria células tumorais não identificadas previamente. Dessa forma, o enxerto autólogo de gordura poderia estimular células residuais, aumentando o risco de recidiva local (54). Estudos experimentais vêm demonstrando que, por meio do sistema endócrino, parácrino e vias autócrinas, os adipócitos podem estimular células cancerígenas, o que, teoricamente, se chama de "interação estroma tumoral"(55).

Pesquisas no campo das células-tronco e engenharia de tecidos levaram à descoberta de uma população anteriormente subestimada de células-tronco mesenquimais residentes no tecido adiposo, conhecidas como células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs). Acredita-se que as ADSCs tenham um papel fundamental na sobrevivência dos adipócitos após a lipoenxertia, estimulando a angiogênese e a regeneração tecidual por meio de secreção de uma variedade de citocinas e fatores de crescimento. Isso levantou preocupações de que a colocação intencional de células regenerativas em um leito tumoral anterior poderia aumentar potencialmente o risco de recorrência loco-regional (LRR) (56) (57). Experiências em camundongos imunodeficientes mostraram que as ADSCs co-injetadas com células tumorais ativas

apresentam uma taxa aumentada de crescimento e proliferação de câncer (58) (59). É questionável se as interações entre ADSCs humanas e células cancerígenas que foram modeladas em camundongos imunodeficientes podem ser extrapoladas para o cenário clínico (60). Os estudos “in vitro” e em animais apresentam associações positivas e negativas com a proliferação celular no câncer de mama. Como a pesquisa clínica não foi capaz de responder a essa pergunta, o uso da lipoenxertia está aumentando gradualmente na prática clínica nos últimos anos, com estudos de segurança oncológica aceitáveis (54).

Na literatura, uma das maiores experiências usando a técnica de enxerto autólogo de gordura foi descrita por Delay *et al.* em 2009, em que foram avaliados 880 casos de lipoenxertia por 10 anos. A técnica foi aplicada em reconstruções tardias de mama após cirurgia conservadora e após reconstrução mamária pós-mastectomia (734 casos); em cirurgias estéticas de mama (30 casos); e na correção de deformidades congênitas da mama (106 casos). Após 10 anos de seguimento, não houve nenhum caso de recidiva local nas pacientes portadoras de câncer de mama (18).

Rigotti *et al.* publicaram um estudo avaliando a recorrência loco regional em pacientes mastectomizadas e reconstruídas com lipoenxertia. Embora 5 das 137 pacientes tenham desenvolvido recidiva (6,5% em 7,6 anos de seguimento), os autores consideram a incidência comparável as observadas em grandes trials randomizados de pacientes pós-mastectomia (61).

Rietjens *et al.* publicaram uma série de 158 pacientes, em que 155 pacientes eram portadoras de carcinoma mamário e foram submetidas a 194 procedimentos de lipoenxertia para correção de sequelas decorrentes de cirurgias para tratamento de câncer de mama entre 2005 e 2008. Sessenta e duas pacientes tinham sido submetidas

a cirurgia conservadora e noventa e três pacientes tinham sido submetidas a mastectomia com reconstrução mamária. O trabalho detectou apenas uma recidiva local após um tempo médio de seguimento de 18 meses, não descartando a hipótese de que a mesma já estivesse presente antes da lipoenxertia, pois o diagnóstico de recidiva foi realizado duas semanas após o procedimento, e o caso não foi considerado relevante (21).

Petit *et al.* conduziram um estudo de caso controle, no qual 321 pacientes submetidas a lipoenxertia para reconstrução mamária tardia foram comparadas com 642 mulheres que realizaram tratamento oncológico semelhante, mas sem reconstrução no período entre 1997 e 2008. Tumores invasivos perfaziam 89%, 61% das pacientes foram submetidas à mastectomia, e a média de seguimento foi de 56 meses da cirurgia primária e 26 meses do procedimento de lipoenxertia. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de recidivas locais, independentemente da cirurgia inicial (mastectomia ou setorectomia), $P = 0,792$. Quando esta análise foi limitada às pacientes com carcinoma ductal *in situ* (35 pacientes), o grupo submetido à lipoenxertia apresentou maior número de recidivas locais (3 eventos) [$P < 0.001$], embora considerando um número pequeno de casos. Das recorrências locais no grupo do carcinoma ductal *in situ*, três ocorreram após mastectomia e uma após cirurgia conservadora. Os autores concluíram que o procedimento de enxerto de gordura autólogo parece seguro para as pacientes com câncer de mama, apesar da necessidade de ampliar o tempo de seguimento (19).

A revisão sistemática de Claro *et al.* demonstrou que os estudos previamente descritos de Rigotti, Rietjens e Petit avaliaram 616 pacientes no total (média de seguimento de 45,17 meses) e apresentaram 14 casos de recorrência local (2% a 3%). Na maioria dos casos de recorrência, o tratamento inicial para o carcinoma mamário

havia sido a mastectomia. Não foram identificadas diferenças significativas na incidência cumulativa de risco oncológico para pacientes submetidas à reconstrução com lipoenxertia (33).

Em 2014, Semprini *et al.* descreveram não ter encontrado recidivas locais nas 151 pacientes observadas após uma média de 45 meses de seguimento da lipoenxertia e em torno de 69 meses após a CCM. Na sua observação, afirmaram que a lipoenxertia é segura oncológicamente (62).

Utilizando o mesmo banco de dados, Petit *et al.* (63), em 2013, avaliaram pacientes portadoras de carcinomas mamários *in situ*, exclusivamente, visto que essas haviam apresentado aumento de risco oncológico após lipoenxertia. Foram 59 mulheres com carcinoma mamário *in situ* submetidas à lipoenxertia e 118 mulheres sem lipoenxertia como controle. Nove recorrências locais foram observadas, seis no grupo da lipoenxertia e três no grupo controle (18% *versus* 3%; $p=0,02$), confirmando um aumento de risco. No grupo controle, entretanto, observou-se uma baixa taxa de recorrência comparada com a taxa usualmente encontrada em pacientes com carcinoma intraepitelial (1% ao ano). Essa diferença, então, não consegue explicar a diferença estatística entre os grupos.

Em 2011, um estudo Multicêntrico – Milan-Paris-Lyon – avaliou 646 procedimentos de lipoenxertia do ponto de vista de complicações. Entre dezembro de 2000 e março de 2010, 513 pacientes foram avaliadas: 370 com mastectomias e 143 com cirurgias conservadoras. Três pacientes foram submetidas à lipoenxertia no momento da reconstrução com prótese, 37 foram submetidas seis meses depois e as demais, após seis meses da cirurgia primária. Foram observadas 18 complicações (2,8%), entre as quais a mais comum foi a de necrose gordurosa (2,0%). Observou-se

que a lipoenxertia não interfere da detecção de novos casos de câncer. Mamografias, ecografias mamárias e ressonâncias mamárias conseguem identificar alterações como microcalcificações e lesões suspeitas. Em relação à recorrência local e regional, foram observadas maiores taxas nas cirurgias conservadoras do que nas mastectomias (2,07% *versus* 1,38% por ano). A incidência de recorrência loco-regional descrita em série de 2.784 cirurgias conservadoras em pacientes do IEO foi de 0,4% ao ano, e de 2,07% em pacientes submetidas à lipoenxertia. A taxa de recorrência sistêmica geral no grupo estudado foi de 1,95% ao ano, 2,78% e 1,75% ao ano em cirurgias conservadoras e mastectomias, respectivamente (64). Taxas de recorrências semelhantes em outro grupo, do mesmo instituto, 1,52% e 2,38% para CCM e mastectomias, respectivamente (46) (65).

Segundo Lohsiriwat *et al.*, 2011 (66), não se pode afirmar que a técnica de enxerto autólogo de gordura prejudique de alguma forma, ou que não deve ser indicada para pacientes com câncer de mama. Deve-se realizar estudos clínicos avaliando as pacientes submetidas a enxerto autólogo e gordura, mas até o momento não temos contraindicações do ponto de vista oncológico. Fraser *et al.*, em 2011 (67), apontam que ainda há divergência entre os teóricos efeitos deletérios do enxerto de gordura sobre câncer de mama e os dados de muitos estudos documentando a falta de achados clínicos para apoiar as suspeitas de recidiva no acompanhamento clínico e seguimento radiológico.

Brenelli *et al.*, 2014, publicaram estudo prospectivo de 59 pacientes que foram submetidas a 75 procedimentos de lipoenxertia tardia para corrigir alguma alteração inestética proveniente da cirurgia conservadora (54). Complicações imediatas foram observadas em três casos, duas necroses gordurosas e um caso de celulite. Foram observados quatro casos de recorrência local, sendo que 1 caso foi diagnosticado no dia

do procedimento e confirmado com biopsia 1 semana após. Dessa forma, esse caso não foi correlacionado com a lipoenxertia. As 3 recorrências loco-regionais verdadeiras (4%) foram diagnosticadas em 34 meses de seguimento, 1,4% ao ano, taxa aceitável para cirurgias conservadoras. Avaliando além, o tempo de recorrência foi muito diferente entre os três casos, 6, 30 e 45 meses, podendo sugerir que as recorrências tenham sido muito mais ao acaso do que relacionadas a lipoenxertia.

Finalmente, em 2018, Krastev *et al.* publicaram uma meta-análise com os estudos mais relevantes. A meta-análise compreendeu 41 estudos que reportaram LRR de câncer de mama. Foram 4292 pacientes submetidas a lipoenxertia e 4499 controles. Como não há estudos randomizados, esse estudo traz as melhores evidências de segurança oncológica da lipoenxertia. Nesse contexto, os estudos com grupos pareados, selecionando as mesmas características dos grupos, diminuem o risco de vieses e permitem uma avaliação mais acurada do efeito da lipoenxertia sobre a LRR. Dentre os 1137 casos de lipoenxertia e 1874 controles, não houve significativa incidência de LRR nem em mastectomias, nem em CCM, assim como não houve diferença em carcinomas invasivos ou *in situ* (60). Gale *et al.* selecionaram 211 pacientes com CCM prévia, carcinoma invasivo e carcinoma *in situ*, que foram submetidas à lipoenxertia após cirurgia oncológica primária. Nenhum evento oncológico significativo foi observado em pacientes que foram submetidas a lipoenxertia comparando com controles (2:1) em relação a recorrências locais, regionais e distantes. Eles concluíram que não há evidências de aumento do risco oncológico associado à lipoenxertia e ao câncer de mama (68). Da mesma forma, Krastev *et al.* descreveram uma coorte histórica com 287 pacientes submetidas a CCM e lipoenxertia tardia e 300 controles. Dos casos estudados, 139 foram submetidos a CCM e 161 mastectomias, sendo 261 pacientes com câncer invasivo. Eles identificaram 8 LRR no grupo de estudo e 11 entre o grupo controle. Não

houve diferença significativa nas taxas de LRR entre os grupos após 5 anos de seguimento (69). Petit *et al.*, em seu estudo de caso-controle, descreveram uma LRR de 2,2% ao ano em pacientes que foram submetidas a lipoenxertia após cirurgia conservadora, o que não diferiu significativamente dos controles (70). Silva-Vergara *et al.* também publicaram um estudo de caso controle com 2 pacientes controle, selecionados aleatoriamente, para cada paciente do grupo submetido a lipoenxertia tardia. Foram incluídos carcinomas *in situ* e invasivos, pacientes submetidos a CCM e mastectomia e procedimento de *lipofilling* após uma média de 48,3 meses. Do grupo da lipoenxertia, 28,3% (58 pacientes) foram submetidos a CCM como cirurgia primária. Nenhuma associação significativa entre os grupos para recidiva locorregional e a distância (71).

Quando se avalia exclusivamente o uso da lipoenxertia imediata em cirurgia conservadora de mama, os estudos são mais escassos. Moltó García *et al.* descreveram 37 reconstruções imediatas com lipoenxertia e seguimento de 12 meses. Sem nenhuma evidência de LRR (72). Khan *et al.* enviaram o “Breast QTM questionnaire” para 35 pacientes submetidas a lipoenxertia imediata. Com um seguimento médio de 36 meses, não houve relato de nenhuma recorrência e satisfação cosmética superior nas pacientes submetidas à reconstrução com lipoenxertia (73).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Biazús *et al.* descreveram, inicialmente 20 pacientes maiores de 21 anos, portadoras de carcinoma invasor, em estágio clínico I e II e tumores de localização não favorável, quadrantes internos e superiores, com relação volume tumor/mama desfavorável que foram submetidas à CCM com reconstrução imediata com lipoenxertia, conforme a técnica de Coleman. Essas pacientes foram submetidas ao tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia conforme os protocolos da cirurgia conservadora. Na avaliação estética em 18 meses,

os resultados estéticos foram considerados altamente satisfatórios tanto pelas pacientes como pela equipe médica, superando as expectativas (15). Stumpf *et al.* seguiram esse mesmo grupo de pacientes por 36 meses, nesse momento já com 27 pacientes e descreveram que não houve nenhum caso de LRR com 36 meses de seguimento no grupo submetido a lipoenxertia. Esse grupo de pacientes foi comparado ao grupo de TCM convencional realizado na mesma instituição (74).

Mais recentemente, esse mesmo grupo publicou um estudo prospectivo, não randomizado e não controlado das pacientes que foram submetidas a lipoenxertia imediata a CCM, 65 foram seguidas por um média de 40,8 meses e foi descrita uma taxa de 15,4% de recorrência, no entanto, somente 2 casos de LRR (3,07%) e 3 casos apresentaram LRR e sistêmica (4,61%). As recorrências foram associadas ao maior acometimento linfonodal das pacientes (75).

É inquestionável, portanto, que a lipoenxertia é um excelente método para a reconstrução mamária pós-CCM, assim como já é estabelecida a sua segurança oncológica. O seu uso na reconstrução imediata já mostrou resultados cosméticos superiores aos do tratamento cirúrgico de mama convencional e o presente estudo, por intermédio de grupo pareado de pacientes, vem avaliar, também, a sua eficácia e segurança oncológica da lipoenxertia no mesmo momento cirúrgico da CCM.

JUSTIFICATIVA

A proposta deste estudo é comparar, através de grupos homogêneos, as taxas de recidiva, sobrevida livre de doença e sobrevida global das pacientes que foram submetidas a enxerto autólogo de gordura na reconstrução mamária imediata com pacientes que foram submetidas à cirurgia conservadora convencional no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a fim de assegurar a eficácia da técnica e estabelecer a segurança oncológica da lipoenxertia.

HIPÓTESE

Serão consideradas duas hipóteses:

- O uso do enxerto autólogo imediato na reconstrução mamária não aumenta as taxas de recidiva;
- O uso do enxerto autólogo imediato na reconstrução mamária aumenta as taxas de recidiva.

OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Avaliar se há aumento de risco de recidiva local com o uso da lipoenxertia imediata na cirurgia conservadora.

6.2 Objetivos secundários

Comparar dois grupos pareados com e sem lipoenxertia imediata na cirurgia conservadora em relação a:

- Taxa de recidiva sistêmica;
- Sobrevida livre de doença;
- Sobrevida global.

ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à aprovação pela Comissão Científica e de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, por meio da Plataforma Brasil, identificado pelo CAAE: 78986217.9.0000.5327 e WebGPPG -18-0301.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN. Internacional Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2018 [cited 2019 May 13]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. Society AC. American Cancer Society [Internet]. How Common Is Breast Cancer? 2019 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
3. INCA. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2018 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
4. INCA, editor. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde; 2015. 171 p. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf
5. Urban LABD, Chala LF, Bauab S di P, Schaefer MB, Santos RP dos, Maranhão NM de A, et al. Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Radiol Bras.* 2017;50(4):244–9.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–32.

7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a Randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41.
8. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1995; 332(14): 907-11
9. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143–50.
10. Garcia-Etienne CA, Tomatis M, Heil J, Friedrichs K, Kreienberg R, Denk A, et al. Mastectomy trends for early-stage breast cancer: A report from the EUSOMA multi-institutional European database. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1947–56.
11. Rietjens M, Urban C a., Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast*. 2007;16:387–95.
12. Rainsbury RM. Training and skills for breast surgeons in the new millennium. *ANZ Journal of Surgery*. 2003. p. 73(7)511-6.
13. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26–34.
14. Bajaj AK, Kon PS, Oberg KC, Miles DAG. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6):1442–9.

15. Biazús J. Immediate reconstruction with autologous fat transfer following breast-conservative surgery. *Breast J.* 2015;21:268–75.
16. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:108S-120S.
17. Coleman SR. Chapter 47 - Structural Fat Grafting. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 2007;480–5.
18. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat Injection to the Breast: Technique, Results, and Indications Based on 880 Procedures Over 10 Years. *Aesthetic Surg J.* 2009;29(5):360–76.
19. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23:582–8.
20. Fischer G. Liposculpture. 3. Surgical technique in liposculpture. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17(12):964–6.
21. Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, Brenelli F, Manconi A, Martella S, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2011;64(4):477–84.
22. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):216–29.
23. Pu LLQ, Coleman SR, Cui X, Ferguson REH, Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the coleman technique: A comparative study. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(3):932–7.
24. Neuber F. Fat Grafting. *Chir Kongr Verh Dtsch Ges Chir.* 1983;22:66.
25. Czerny V. Drei plastische Operationen. III. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch F Klin Chir.* 1895;2:126.

26. Peer L. Loss of weight and volume in human fat grafts: with postulation of a “cell survival theory”. *Plast Reconstr Surg.* 1950;5:217.
27. Illouz YG. The fat cell “graft”: a new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(1):122–3.
28. Illouz YG. Present results of fat injection. *Aesthetic Plast Surg.* 1988;12:175–81.
29. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: A personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:706–15.
30. Fournier PF. Fat Grafting: My Technique. *Dermatologic Surg.* 2003;26(12):1117–28.
31. Bircoll M, Novack BH. Autologous fat transplantation employing liposuction techniques. *Annals of plastic surgery.* 1987; 18:327–9.
32. Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plastic and reconstructive surgery.* 1987;79:267–71.
33. Claro F, Figueiredo JC a, Zampar a. G, Pinto-Neto a. M. Applicability and safety of autologous fat for reconstruction of the breast. *Br J Surg.* 2012;99:768–80.
34. Chan CW, McCulley SJ, Macmillan RD. Autologous fat transfer - a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2008;61(12):1438–48.
35. Gonzalez AM, Loboeki C, Kelly CP, Jackson IT. An alternative method for harvest and processing fat grafts: an in vitro study of cell viability and survival. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:285–94.
36. Coleman SR, Saboreiro A. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:7775–85.
37. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Efficacy of lipomodelling for the management of sequelae of breast cancer conservative treatment. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):153–68.

38. Spear SL, Wilson HB LM. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(5):1300–5.
39. de Blacam C, Momoh AO, Colakoglu S, Tobias AM, Lee BT. Evaluation of Clinical Outcomes and Aesthetic Results after Autologous Fat Grafting for Contour Deformities of the Reconstructed Breast. Vol. 128, *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2011; 128:411e-18e.
40. Zocchi ML, Zuliani F. Bicompartamental breast lipostructuring. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:313–28.
41. Sinna R, Delay E, Garson S, Delaporte T, Toussoun G. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: A preliminary report of 200 consecutive cases. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2010;63(11):1769–77.
42. Missana MC, Laurent I, Barreau L, Balleyguier C. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: Indications, technique and results. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:685–90.
43. Rigotti G, Rigotti G, Marchi A, Marchi A, Galiè M, Galiè M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(5):1409–22; discussion 1423-4.
44. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer.* 1981;48:1863–72.
45. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:2399–405.
46. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al.

- Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010;21(4):723–8.
47. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(1):19–27.
 48. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national surgical adjuvant breast and bowel project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2028–37.
 49. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13 (4):412–9.
 50. Schwartz G, Veronesi U, Clough K, Dixon J. Consensus Conference on Breast Conservation. *Semin Breast Dis*. 2005;10:178–85.
 51. Lee J, Lee S, Bae Y. Multiple margin positivity of frozen section is an independent risk factor for local recurrence in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):420–6.
 52. Biazús J, Menke C, Cavalheiro J, Cericatto R. Significado da recidiva local no tratamento conservador do cancer de mama. *Revista HCPA*. 2001;198–206.
 53. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: New primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95(10):2059–67.
 54. Brenelli F, Rietjens M, De Lorenzi F, Pinto-Neto A, Rossetto F, Martella S, et al. Oncological Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Conservative

- Treatment: A Prospective Evaluation. *Breast J.* 2014;20:159–65.
55. Hamza A, Lohsiriwat V, Rietjens M. Lipofilling in breast cancer surgery. *Gland Surg.* 2013;2(1):7–14.
 56. Brown SA, Levi B, Lequex C, Wong VW, Mojallal A, Longaker MT. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2010. p. 126(6):1936-46.
 57. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of Angiogenic and Antiapoptotic Factors by Human Adipose Stromal Cells. *Circulation.* 2004;109(10):1292–8.
 58. Bertolini F, Petit JY, Kolonin MG. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: Hype, risks and hope. *British Journal of Cancer.* 2015. p. 38(6):767-779.
 59. Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, Villani L, Zanini V, Petrolo G, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget.* 2014;15(3):613–33.
 60. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *British Journal of Surgery.* 2018. p. 105(9)-1082–97.
 61. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, Baroni G, Galiè M, Molino AM, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34:475–80.
 62. Cattin F, Semprini G, Zanin C, Lazzaro L. About locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients: Our experiencee. *Ann Oncol.* 2012;23(3):802–3.
 63. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: A matched-cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24:1479–84.

64. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ihrai T, Rietjens M, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:341–6.
65. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: Long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):545–9.
66. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: “silencing” or “fueling” cancer recurrence? *Breast*. 2011;20(4):351–7.
67. Fraser JK, Hedrick MH, Cohen SR. Oncologic risks of autologous fat grafting to the breast. *Aesthet Surg J*. 2011;31:68–75.
68. Gale KL, Rakha EA, Ball G, Tan VK, McCulley SJ, Macmillan RD. A Case-Controlled Study of the Oncologic Safety of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:1263–75.
69. Krastev T, Van Turnhout A, Vriens E, Smits L, Van Der Hulst R. Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association with Cancer Relapse in Patients with Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2019;154(1):56–63.
70. Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bertolini F, Rietjens M. Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139:1292–6.
71. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Weshahy O, Yuste M, Descarrega J, Grande L. Breast cancer recurrence is not increased with lipofilling reconstruction: A case-controlled study. *Ann Plast Surg*. 2017;79:243–8.
72. Moltó García R, González Alonso V, Villaverde Doménech ME. Fat grafting in

- immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae. *Breast Cancer*. 2016;23(1):134–40.
73. Khan LR, Raine CR, Dixon JM. Immediate lipofilling in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1402–8.
74. Stumpf CC, Biazús J, Schuh F, Damin APS, Zucatto AE, Cericatto R, et al. Immediate reconstruction with autologous fat grafting: influence in loco regional recurrence in breast cancer. *J Brazilian Coll Surg*. 2017;44(2):179–86.
75. Biazus JV, Stumpf CC, Melo MP, Zucatto AE, Cericatto R, Cavalheiro JA, et al. Breast-Conserving Surgery with Immediate Autologous Fat Grafting Reconstruction: Oncologic Outcomes. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(5):1195–201.

ARTIGO**Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery**

Camile Cesa Stumpf¹, Ângela Erguy Zucatto³, José Antônio Crespo Cavalheiro³, Marcia Portela de Melo³, Rodrigo Cericato³, Andréa Pires Souto Damin^{1,2,3}, Jorge Villanova Biazús^{1,2,3}.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Corresponding author:

Camile Cesa Stumpf

Av. Soledade 569, 1010 – Torre Beta

CEP 90470-340 Porto Alegre - RS

Brazil

e-mail: camilestumpf@gmail.com

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide and a global public health issue. Although advances in early detection and treatment have increased survival, it remains a major cause of mortality in women. Incidence rates have increased slightly but steadily (0.4% per year); 2,088,849 new breast cancer cases occurred in the United States in 2018, and an estimated 41,760 women will die from the disease in 2019.¹

² In Brazil, 59,000 new cases of breast cancer were reported in 2018.³

Progressive improvements in early detection and treatment of breast cancer have been made in recent years, and surgical techniques are no exception. Breast-conserving surgery (BCS) has been established as the standard of care for the majority of patients, providing overall survival equivalent to that of modified radical mastectomy but with substantially less impact on patient quality of life.^{4, 5} Oncoplastic surgery techniques have also been advancing remarkably, and breast surgeons are now expected to offer both oncologic safety and excellent cosmetic results.

Autologous fat grafting (AFG) is a minimally invasive breast reconstruction technique, developed by Coleman,^{6, 7, 8} in which small amounts of the patient's own fatty tissue are grafted into the breast defect to restore volume. Also known as "lipofilling", AFG has been widely used in late reconstruction since 1998.⁹ The angiogenesis induced by adipose tissue-derived stem cells facilitates survival of the injected fat, resulting in successful autotransplantation.¹⁰

Although AFG has become an established part of the arsenal of breast reconstruction techniques in many centers, its oncologic safety is still a matter of debate. Several in vitro and preclinical studies in animal models have suggested that stem cells

in grafted fat may cause residual tumor cells in the resection defect to reproduce, thus predisposing to locoregional recurrence (LRR).¹¹⁻²⁰

Conversely, many studies conducted in humans in recent years have demonstrated successful oncologic outcomes with AFG.^{15, 21-25} A meta-analysis published in 2018 did not find any increase in LRR rate among 4000 unique patients across 59 studies, corroborating the results of individual studies showing that AFG can be performed safely after breast cancer surgery.¹⁰

Despite the high overall rate of “acceptable” cosmetic outcomes (86%), BCS still leads to breast deformity in most patients.^{26, 27, 28} All patients report asymmetry,²⁶ but it is especially bothersome in those with smaller breasts, an unfavorable tumor-to-breast tissue ratio, or tumors located in the inner quadrants or junction of the upper quadrants of the breast.^{26, 29} In this context, AFG is associated with improved breast shape and volume, optimized scar retraction, and can be used to correct sequelae of radiation therapy and previous unfavorable cosmetic outcomes.^{9, 29-34}

Despite these advantages, AFG has only recently been tested in immediate reconstruction, i.e., simultaneously with breast-conserving surgery. In 2010, Biazus et al. reported 20 cases of invasive breast cancer treated with BCS and immediate AFG reconstruction. There was no LRR after 29 months of follow-up, and cosmetic results were highly satisfactory.²⁹ Another study compared 27 patients undergoing AFG simultaneously with BCS versus 167 patients undergoing BCS without AFG. After 36 months of follow-up, there were no differences in the incidence of local or systemic recurrence.³⁵

Subsequently, in 2018, Biazus et al. published a prospective, nonrandomized, uncontrolled study of 65 patients who underwent BCS with immediate lipofilling. Again, LRR was no different than expected at a mean follow-up of 40.8 months.³⁶

The purpose of the present study is to evaluate the oncologic safety of AFG performed simultaneously with BCS at late follow-up (at least 60 months), compared to a homogeneous group undergoing conventional breast-conserving surgery.

METHODS

All patients with invasive breast carcinoma (T1 or T2), clinically negative axillary lymph nodes on physical examination, and preoperative staging who underwent BCS with or without fat grafting from 2004 to 2016 at a large tertiary referral center in Southern Brazil were eligible for inclusion.

To control for variables that might influence recurrence rates, a matched case-control design was used. Cases were matched by tumor histology (carcinoma of no special type—ductal and lobular or special carcinoma), patient age (within 5 years), grade (I, II, III), tumor stage (TNM), and immunohistochemical profile (hormone receptors and HER-2). All information was obtained from the electronic hospital record.

Patients with ductal carcinoma in situ, synchronous distant metastases, bilateral carcinoma, or recurrent tumors at the time of diagnosis were excluded, as were patients who received neoadjuvant chemotherapy.

The average duration of follow-up was 60 months. Follow-up consisted of clinical evaluations every 3 months in the first 2 years and breast ultrasound and mammography every 6 months.

The variables of interest were age, menopausal status, tumor size, lymph-vascular invasion, extensive intraductal carcinoma, histological grade, TNM staging, hormone receptor expression, status of surgical margins, type of adjuvant treatment, and presence or absence of LRR or distant recurrence. We also evaluated serious postoperative complications that could delay adjuvant treatment and influence time to diagnosis of recurrence.

Outcomes

The primary end points were the cumulative incidence of LRR and disease-free survival, while distant recurrence events and overall survival were secondary end point.

Statistical Analysis

Double data entry, data review, and all analyses were carried out in PASW Statistics for Windows, Version 18.0 (Chicago: SPSS Inc.).

Each patient who underwent immediate AFG was individually matched with a respective control patient based on age at diagnosis (within 5 years), tumor grade (I, II, and III), histology (ductal, lobular, or other), stage (TNM), and immunohistochemical profile (hormone receptors and HER2).

Data were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM) or by median and interquartile range (IQR) as appropriate, depending on the assumption of normality (defined by the Shapiro-Wilk test). Categorical variables were described as absolute (n) and relative (%) frequencies.

Binary logistic regression analysis was used to to predict factors associated with local recurrence.

Student's t-test for independent samples or the Mann–Whitney test were used to compare means between groups, while the chi-square test with standardized adjusted residuals was used to compare proportions between categories. The primary end points were assessed in the form of cumulative incidence curves by the Kaplan–Meier method. Differences were tested using a two-sided log-rank test. The level of significance was set at 5% ($P < 0.05$) for all analyses.

The study was approved by the Institutional Review Board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (opinion number 18-0301).

RESULTS

A total of 320 patients with invasive breast cancer who underwent BCS with or without immediate AFG reconstruction were selected. In all AFG cases, the fat grafting technique used was that described in 1995 by Coleman.²⁹ Sixty-five patients underwent BCS with simultaneous AFG reconstruction (AFG group), and were matched at a 1:4 ratio with 255 patients who underwent BCS alone (control group). Four cases in the AFG group were excluded because there were no appropriate controls. A further two patients in the AFG group were matched to only 2 controls, while one had only 3 matches (eFigure).

The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. There were no statistically significant differences in menopausal status or frequency of adjuvant treatment with radiation and/or hormone therapy between cases and controls. However, there were significant differences in the rate of adjuvant treatment with chemotherapy. This may be attributable to the ever-increasing range of chemotherapeutic and targeted agents for breast cancer (e.g., trastuzumab) and indications for chemotherapy in recent years; while patients for the control group were selected from 2004 onward, immediate AFG reconstruction was only introduced at the study hospital in 2010.^{37, 38}

Immediate AFG was the sole reconstruction modality performed in the case group, and almost all patients underwent subsequent radiation therapy. Only one patient was unable to complete radiation therapy as recommended, but remains recurrence-free. The amount of fat injected ranged from 25 to 320 cc (mean, 127 cc).

All tumors were invasive carcinomas: 249 (77.8%) ductal, 43 (13.4%) lobular, and 33 (10.3%) of special types. Overall, 45 (14.1%) were HER-2 positive and 30 (9.4%) were triple-negative.

Although the inclusion criteria specified patients with clinical stages I and II, 31 (9.7%) were ultimately reclassified as stage III after axillary dissection identified lymph-

node metastases. All patients had negative margins on intraoperative frozen sections. After pathology evaluation, 52 patients had positive margins, 8 in the AFG group and 44 in the control group. All underwent further quadrantectomy with negative margins.

There were no between-group differences in immediate complication rates (13.8% in the AFG group vs. 13.3% in controls; $P=1.000$). The most common complication was fat necrosis (9.2% vs. 3.1%; $P=0.071$).

The mean duration of follow-up was 63.58 ± 2.77 months (range, 28-110) in the AFG group and 67.43 ± 2.03 months (range, 22-166) in the control group.

Oncologic Events

The overall recurrence rate was 12.3% in the AFG group and 8.6% in the control group ($P=0.503$). There were 3 locoregional recurrences (4.6%) in the AFG group - 1 breast recurrence (1.53%) and 2 axillary (3.07%) - versus 10 (3.9%) in the control group ($p=1.000$). Considering the mean follow-up duration in each group, this would translate to an annual LRR incidence of 0.86% in the AFG group and 0.7% in the control group. No between-group differences or associations were observed for frequency of LRR (chi-square with adjusted residuals analysis, $P>0.05$).

Distant recurrence occurred in 5/65 patients (7.7%) in the AFG group and 12/255 (4.7%) in the control group ($P=0.517$; Table 2, Figure 1).

Detailed characteristics of the patients who experienced LRR in the AFG group are described in Table 3. One patient (ID 1) was a woman with triple-negative breast cancer and absolute contraindications to chemotherapy, which is likely to have influenced the development of early axillary recurrence (16 months).

The factors reconstruction with lipofilling, tumor size (mm), number of lymph nodes, TNM, RE, RP, HER2 status, and prescription of chemotherapy were described in the preceding sections and examined through a logistic regression analysis. The results

suggested that number of lymph nodes ($P=0.045$) was the sole independent risk factor for local (breast) recurrence (Table 4).

Figure 1 illustrates disease-free survival (DFS) in the overall cohort. There were no significant differences in disease-free survival rates between the AFG and control groups (Mantel–Cox log-rank test, $P=0.152$).

DISCUSSION

Autologous fat grafting has been used widely in late breast reconstruction after breast-conserving surgery or mastectomy, with good cosmetic results. Although a controversial topic in the past decade, its oncologic safety has been established.^{10, 39} In contrast to previous studies that analyzed the risk of cancer recurrence when AFG is used for late reconstruction, the present study was the first to analyze long-term disease-free survival in immediate AFG following breast-conserving surgery, as well as the first to use a matched control group. Analysis of oncologic safety did not show any significant difference in DFS or overall survival between the two groups.

The overall LRR incidence was 4.6% (0.86% per year), an acceptable rate. In the literature, LRR rates in patients who had fat grafting after BCS have ranged from 0.7 to 2.9% per year.^{10, 15, 22, 25, 39, 40} The LRR rate in our BCS control group (3.9% overall, 0.70% annually) also compares favorably with the literature, in which recurrence is reported at a rate of 1 to 1.5% per year.^{4, 41, 42} Furthermore, one of the LRRs observed in the AFG group was probably influenced by the fact the patient could not receive the indicated adjuvant treatment rather than by the use of lipofilling itself.

In the absence of high-quality data from randomized trials, matched cohort studies remain the best available evidence of oncologic outcomes after AFG in late breast reconstruction. The oncologic safety of the technique is firmly established in this setting, and, accordingly, it has entered widespread use. A meta-analysis published in 2018

included studies that reported LRR events in 4292 unique patients with breast cancer who received AFG and 4499 controls (80.6% mastectomy, 19.4% BCS). In most patients (71.7%), AFG was used to restore defects after mastectomy and breast implant reconstruction, whereas in 24.4%, AFG was performed for corrections after BCS. Thus, the authors were able to pool 1137 patients who had AFG and 1874 matched controls. However, only 554 patients underwent BCS followed by AFG, and none had AFG performed simultaneously, i.e., for immediate reconstruction.¹⁰

Petit et al. were the first to discuss the controversy surrounding the safety of AFG in patients with breast cancer.²¹ As in the present study, the authors matched patients who underwent lipofilling with control patients who did not. Subsequent matched studies recruited heterogeneous populations, including patients with intraductal carcinoma and groups undergoing radical surgery and BCS.^{22, 25, 43} We expect that restricting the present study to a homogeneous population of patients with invasive carcinoma who underwent BCS, with or without immediate AFG, will have improve the validity of our results.

Gale et al. selected 211 patients with invasive breast cancer and carcinoma in situ who underwent lipofilling after primary oncologic surgery. No significant excess of oncologic events (local, regional, and distant recurrence) was observed in patients who had lipofilling compared to controls (matched at a 2:1 ratio).²² Similarly, Krastev et al. included 287 patients who received AFG 4 years after primary surgery and 300 controls. Of the study group, 139 had undergone BCS and 161 mastectomy, and almost all (n=261) had invasive carcinoma. Eight LRRs were observed in the study group and 11 among the control group. There were no significant between-group differences in LRR rates after 5 years of follow-up.⁴³ Petit et al. in another matched case-control study, described an annual LRR rate of 2.2% in patients who had fat grafting after BCS, which was not significantly different from controls.⁴⁰ Silva-Vergara et al. studied patients with in situ and invasive carcinomas who had undergone BCS or mastectomy with subsequent lipofilling.

The mean duration of follow-up was 48.3 months. Of 205 patients in the lipofilling group, 58 (28.3%) had undergone BCS as primary surgery. There was no significant association between group allocation and locoregional or distant recurrence.²⁵

One of the LRRs observed in the AFG arm of our study was an axillary recurrence in a high-risk patient who had extensive axillary involvement (9 positive lymph nodes, TNM3). In such a high-risk scenario, recurrence is unlikely to have been associated with the lipofilling procedure. In a previous prospective study by our group with a mean follow-up of 40.8 months, we found a significant correlation between number of metastatic axillary nodes and tumor recurrence ($P < 0.05$). This is consistent with our regression analysis, which characterized the number of lymph nodes as the sole independent risk factor for local (breast) recurrence. Indeed, this has been considered the most important predictor of recurrence and survival in patients with breast cancer, given the well-established, direct, positive relationship between number of involved axillary lymph nodes and risk of recurrence.^{36, 44-46} When we analyzed clinicopathological characteristics in patients who experienced LRR, the only variable associated with axillary recurrence was presence of lymph node metastases, both in the AFG and in the control groups.

CONCLUSIONS

After a mean follow-up of 5 years, there were no significant differences in locoregional recurrence rates between patients who underwent breast-conserving surgery with immediate autologous fat grafting and a control group of patients who underwent conventional breast-conserving surgery alone. These findings further suggest the oncologic safety of immediate reconstruction by the lipofilling technique.

Immediate autologous fat grafting reconstruction can be considered an attractive surgical technique for the management of women with invasive breast cancer, allowing optimization of aesthetics without compromising oncologic outcomes.

REFERENCES

1. American Cancer Society. How Common Is Breast Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Accessed May 13, 2019.
2. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed May 13, 2019.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de cancer. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Accessed May 13, 2019.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-1232.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
6. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(3 Suppl):108s-120s.
7. Coleman SR. Structural fat grafting. In: Grabb WC. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(3):775-785; discussion 786-777.
9. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. [Efficacy of lipomodelling for the management of sequelae of breast cancer conservative treatment]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2008;53(2):153-168.

10. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst R. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(9):1082-1097.
11. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*. 2001;28(1):111-119.
12. Missana MC, Laurent I, Barreau L, Balleyguier C. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: indications, technique and results. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(6):685-690.
13. Chan CW, McCulley SJ, Macmillan RD. Autologous fat transfer--a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(12):1438-1448.
14. Rigotti G, Marchi A, Sbarbati A. Adipose-derived mesenchymal stem cells: past, present, and future. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(3):271-273.
15. Brenelli F, Rietjens M, De Lorenzi F, et al. Oncological safety of autologous fat grafting after breast conservative treatment: a prospective evaluation. *Breast J*. 2014;20(2):159-165.
16. Claro F, Jr., Figueiredo JC, Zampar AG, Pinto-Neto AM. Applicability and safety of autologous fat for reconstruction of the breast. *Br J Surg*. 2012;99(6):768-780.
17. Largo RD, Tchang LA, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(4):437-448.
18. Veber M, Tourasse C, Toussoun G, Moutran M, Mojallal A, Delay E. Radiographic findings after breast augmentation by autologous fat transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(3):1289-1299.
19. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-

Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):341-346.

20. Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(3):283-288.

21. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(3):582-588.

22. Gale KL, Rakha EA, Ball G, Tan VK, McCulley SJ, Macmillan RD. A case-controlled study of the oncologic safety of fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(5):1263-1275.

23. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon TS, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(4):475-481.

24. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(2):385-393.

25. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Weshahy O, Yuste M, Descarrega J, Grande L. Breast Cancer Recurrence Is not Increased With Lipofilling Reconstruction: A Case-Controlled Study. *Ann Plast Surg.* 2017;79(3):243-248.

26. Bajaj AK, Kon PS, Oberg KC, Miles DA. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6):1442-1449.

27. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(8):817-823.

28. Kelly DA, Wood BC, Knoll GM, et al. Outcome analysis of 541 women undergoing breast conservation therapy. *Ann Plast Surg.* 2012;68(5):435-437.

29. Biazus JV, Falcao CC, Parizotto AC, et al. Immediate Reconstruction with Autologous fat Transfer Following Breast-Conserving Surgery. *Breast J.* 2015;21(3):268-275.
30. Spear SL, Wilson HB, Lockwood MD. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(5):1300-1305.
31. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J.* 2009;29(5):360-376.
32. Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(4):477-483.
33. Gutowski KA. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(1):272-280.
34. Molto Garcia R, Gonzalez Alonso V, Villaverde Domenech ME. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae. *Breast Cancer.* 2016;23(1):134-140.
35. Stumpf CC, Biazús JV, Zucatto FSÂE, et al. Immediate reconstruction with autologous fat grafting: influence in loco regional recurrence in breast cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(2):179-186.
36. Biazus JV, Stumpf CC, Melo MP, et al. Breast-Conserving Surgery with Immediate Autologous Fat Grafting Reconstruction: Oncologic Outcomes. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(5):1195-1201.
37. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-2099.
38. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(12):3111.

39. Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bertolini F, Rietjens M. Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(6):1292-1296.
40. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):545-549.
41. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast.* 2007;16(4):387-395.
42. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(11):665-673.
43. Krastev T, van Turnhout A, Vriens E, Smits L, van der Hulst R. Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association With Cancer Relapse in Patients With Breast Cancer. *JAMA Surg.* 2019;154(1):56-63.
44. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast.* 2013;22(3):357-361.
45. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005;103(3):492-500.
46. van der Sangen MJ, Scheepers SW, Poortmans PM, Luiten EJ, Nieuwenhuijzen GA, Voogd AC. Detection of local recurrence following breast-conserving treatment in young women with early breast cancer: optimization of long-term follow-up strategies. *Breast.* 2013;22(3):351-356.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	Total (n = 320)	AFG (n = 65)	Control (n = 255)	*P-value
Age, y – md [IQR]	54.00 [46.00 – 63.00]	53.00 [46.00– 61.00]	54.00 [46.50 – 64.00]	0.178
[minimum – maximum]	[31.00 – 81.00]	[33.00 – 71.00]	[31.00 – 81.00]	
Menopausal status, n (%)				
Pre-menopause	133 (41.6)	28 (43.1)	105 (41.2)	0.780
Post-menopause	187 (58.4)	37 (56.9)	150 (58.8)	
BMI, kg/m², n (%)				
Underweight	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.2)	0.004
Normal	110 (34.4)	34 (52.3)	76 (29.8)	
Overweight	103 (32.2)	22 (33.8)	81 (31.8)	
Obese	89 (27.8)	9 (13.8)	80 (31.4)	
NA	15 (4.7)	0 (0.0)	15 (5.9)	
Grade, B&R, n (%)				
1	80 (25.0)	18 (27.7)	62 (24.3)	0.716
2	167 (52.2)	31 (47.7)	136 (53.3)	
3	73 (22.8)	16 (24.6)	57 (22.4)	
Histology classification, n (%)				
No special type	287 (89.7)	59 (90.8) **	228 (89.4) ***	0.926
Lobular	43 (13.4)	11 (16.9)	32 (12.5)	0.472
Ductal	249 (77.8)	49 (75.4)	200 (78.4)	0.718
Special types	33 (10.3)	6 (9.2)	27 (10.6)	0.926
Stage, n (%)				
I	142 (44.4)	25 (38.5)	117 (45.9)	
II	147 (45.9)	34 (52.3)	113 (44.3)	0.540
III	31 (9.7)	6 (9.2)	25 (9.8)	

Variable	Total (n = 320)	AFG (n = 65)	Control (n = 255)	*P-value
ER status, n (%)				
Positive	266 (83.1)	55 (84.6)	211 (82.7)	0.862
Negative	54 (16.9)	10 (15.4)	44 (17.3)	
PR status, n (%)				
Positive	262 (81.9)	55 (84.6)	207 (81.2)	0.644
Negative	58 (18.1)	10 (15.4)	48 (18.8)	
HER-2, n (%)				
Overexpression	45 (14.1)	10 (15.4)	35 (13.7)	0.388
No overexpression	268 (83.8)	55 (84.6)	213 (83.5)	
Unknown	7 (2.2)	0 (0.0)	7 (2.7)	
TNBC, n (%)				
Yes	30 (9.4)	6 (9.2)	24 (9.4)	1.000
No	290 (90.6)	59 (90.8)	231 (90.6)	
Chemotherapy, n (%)				
Yes	173 (54.1)	46 (70.8)	127 (49.8)	0.003
No	147 (45.9)	19 (29.2)	128 (50.2)	
Radiotherapy, n (%)				
Yes	312 (97.5)	64 (98.5)	248 (97.3)	0.911
No	8 (2.5)	1 (1.5)	7 (2.7)	
Hormonal therapy, n (%)				
Yes	264 (82.5)	56 (86.2)	208 (81.6)	0.493
No	56 (17.5)	9 (13.8)	47 (18.4)	

*Chi-square with adjusted residuals analysis, Mann–Whitney test for independent samples. Significance set as $P \leq 0.05$ for all analyses. **One patient with multifocal tumor (lobular + ductal).

***Four patients with multifocal tumor (lobular and ductal).

AFG, autologous fat grafting. y, years. md, median. IQR, interquartile range (25th–75th percentiles). n, absolute frequency. %, relative frequency. NA, not available. B&R, Bloom and Richardson grading system. ER, estrogen receptor. PR, progesterone receptor. TNBC, triple-negative breast cancer.

Table 2. Comparison between groups.

Variable	Total (n = 320)	AFG (n = 65)	Control (n = 255)	*P- value
Recurrence, n (%)				
Yes	30 (9.4)	8 (12.3)	22 (8.6)	0.503
No	290 (90.6)	57 (87.7)	233 (91.4)	
Type of recurrence, n (%)				
Locoregional	13 (4.1)	3 (4.6) **	10 (3.9) °	1.000
Distant	17 (5.3)	5 (7.7) ***	12 (4.7) °°	0.517
Time to recurrence, n (%)				
< 36 months	14 (4.3)	3 (4.6)	11 (4.3)	1.000
≥ 36 months	16 (5.0)	5 (7.7)	11 (4.3)	0.426
Immediate complication, n (%)				
Yes	43 (13.4)	9 (13.8)	34 (13.3)	1.000
No	277 (86.6)	56 (86.2)	221 (86.7)	
Complications, n (%)				
Infection	10 (3.1)	3 (4.6)	7 (2.7)	0.708
Dehiscence	10 (3.1)	1 (1.5)	9 (3.5)	0.671
Fat necrosis	14 (4.4)	6 (9.2)	8 (3.1)	0.071
Seroma	7 (2.2)	0 (0.0)	7 (2.7)	0.381
Hematoma	5 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.0)	0.563

AFG, autologous fat grafting. *Chi-square with adjusted residuals analysis. Significance set at $P \leq 0.05$ for all analysis. **One patient had an axillary recurrence and distant metastases; counted as locoregional because the local recurrence was the first event. ***Two patients developed distant metastases and axillary recurrence; counted as distant because the distant metastases were the first event. °One patient had synchronous local and systemic recurrence, counted as a local event. °°Four patients developed local and systemic recurrence, counted as distal because was the systemic recurrence was the first event.

Table 3. Characteristics of the patients who experienced recurrence in the autologous fat grafting group.

ID	Age	Histology	Location	TNM Stage	Biology	Treatment	Type of recurrence	Site of recurrence	Time to Recurrence
1	71y	CDI, g2	LOQ	I T1N0	TNBC	RT *	Regional	Axillary nodule	16 m
2	33y	CDI, g1	UOQ	II T1N1	ER+, PR+ Her2 neg	CT + RT HT	Regional	Microcalcificatio n LOQ	46m
3	55y	CDI, g1	UOQ	III T2N2	ER+, PR+ Her2 neg	CT + RT HT	Regional and systemic	Axillary nodule bone and liver	48m

y, years. m, months. LOQ, lower outer quadrant. UOQ, upper outer quadrant. TNBC, triple-negative breast cancer. ER, estrogen receptor. PR, progesterone receptor, CT, chemotherapy. RT, radiation therapy. HT, hormone therapy.

*Patient did not receive chemotherapy as her performance status would not allow it.

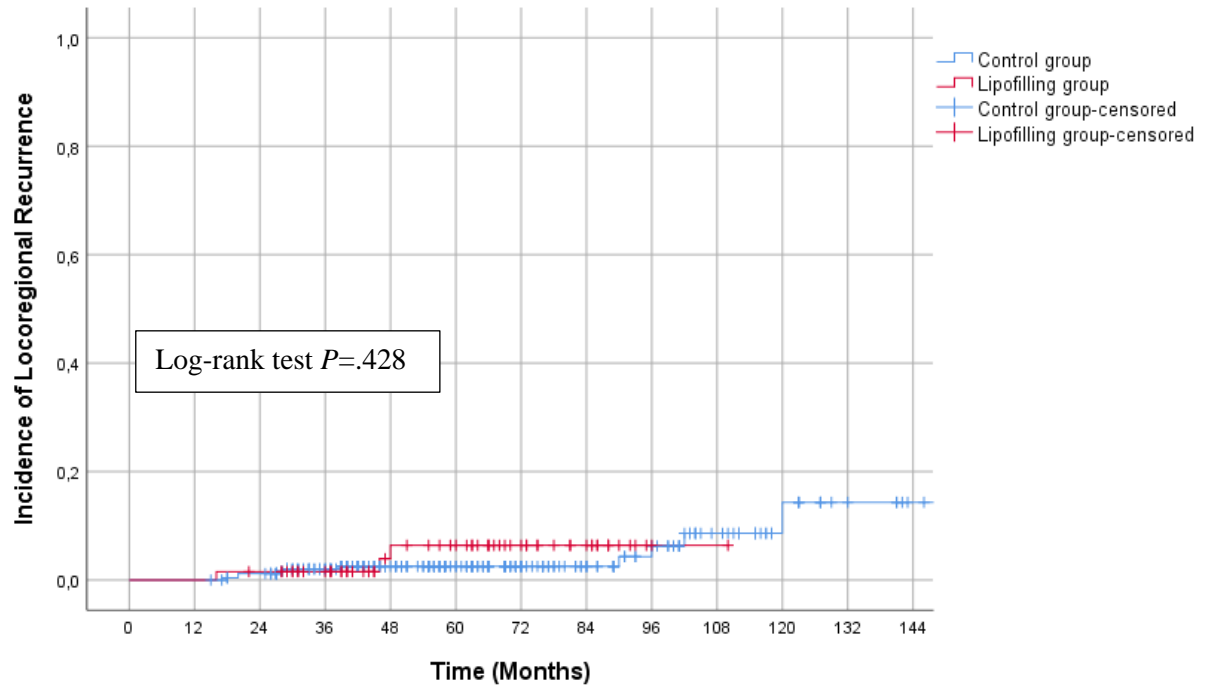
Table 4. Logistic regression analysis of local recurrence.

Variable	Coefficient	SE	Wald	Freedom	*p-value	OR	95%CI
Lymph node number	0.121	0.060	4.023	1	0.045	1.128	1.003 – 1.270

OR, odds ratio. SE, standard error of the mean. CI, confidence interval.

Figure 1

A. Incidence of locoregional recurrence (Kaplan–Meier).

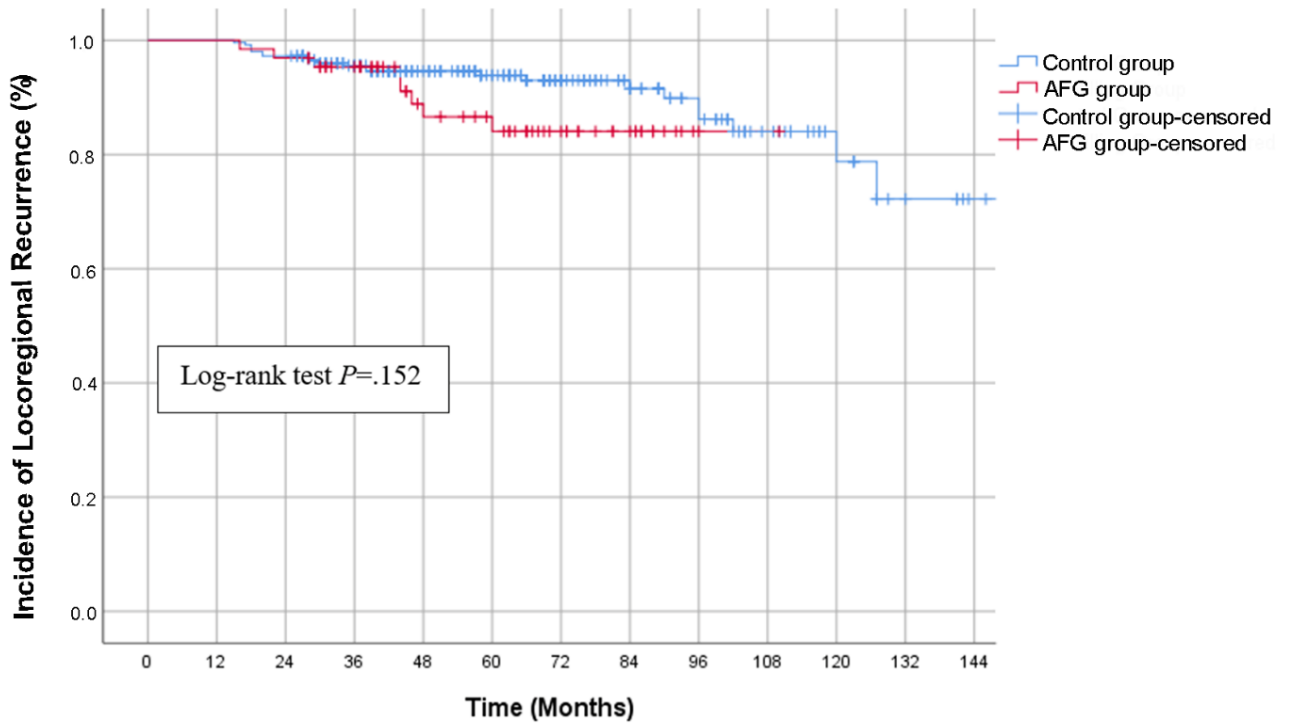
**At risk**

Lipofilling	65	65	64	64	64	62	62			
Control	255	255	253	251	250	250	250	250	248	246

Disease free survival %

Lipofilling	100%	98.5%	98.5%	93.6%	93.6%				
Control	100%	98.8%	98%	97.5%	97%	97%	97%	91.4%	85.7%

B. Disease-free survival (Kaplan–Meier).



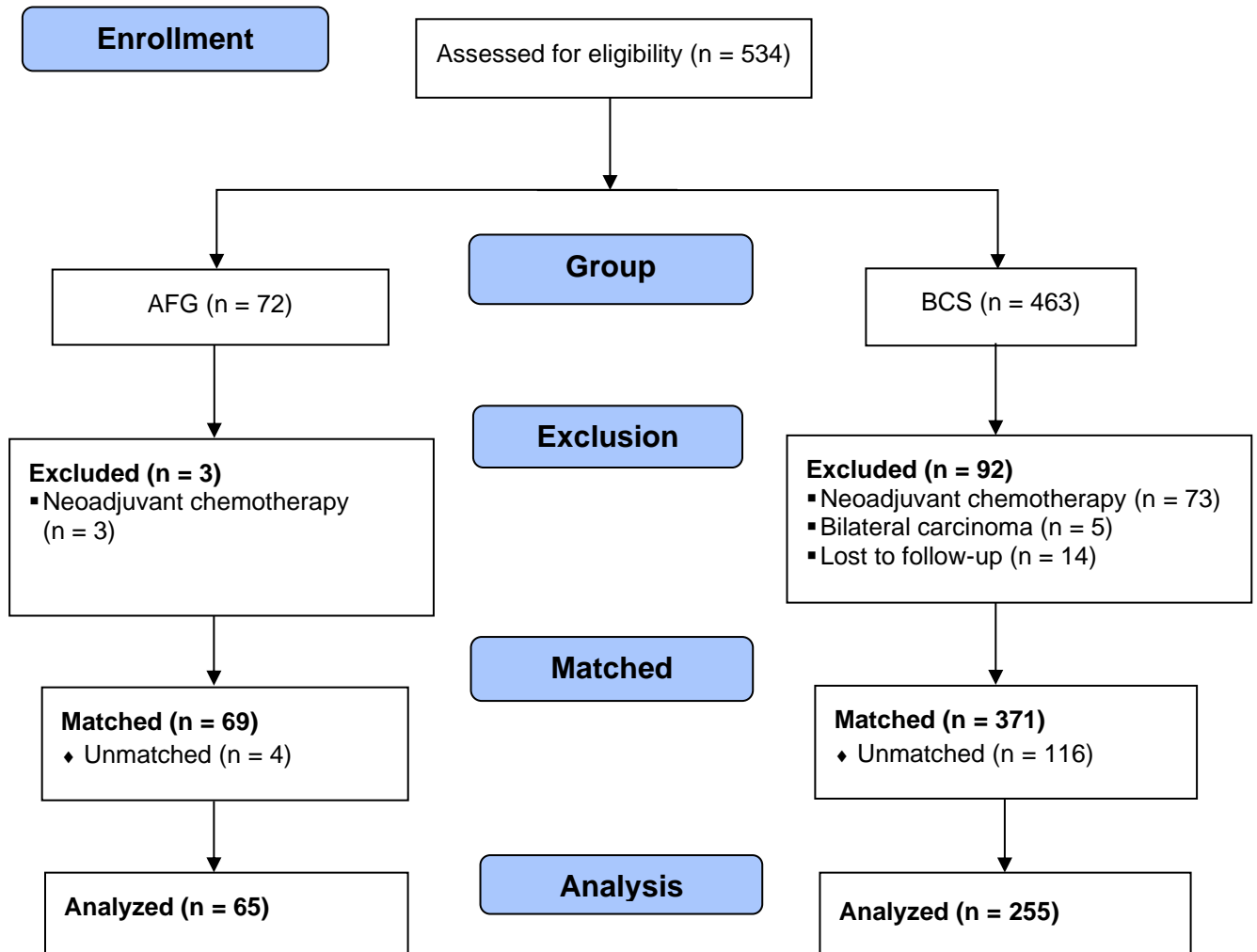
At risk

Lipofilling	65	65	63	62	58	57	57			
Control	255	248	244	242	242	240	239	236	235	233

Disease free survival %

Lipofilling	100%	96.9%	95.3%	86.6%	84%	84%				
Control	100%	97.3%	95.6%	94.6%	93.9%	93%	91.5%	86.2%	84%	72.2%

eFigure. Matched case-control study design: Each immediate autologous fat grafting (AFG) case matched with a control case undergoing conventional breast-conserving surgery (BCS).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mastologia vem apresentando avanços significativos no tratamento neoadjuvante e adjuvante da neoplasia mamária, no entanto, a abordagem cirúrgica inicial, na maioria dos casos em estágio inicial, continua sendo fundamental no controle local do câncer de mama.

As técnicas de cirurgia plástica reparadora, cada vez mais, são incorporadas a prática da mastologia afim de devolver à paciente a autoestima e a reconstituição da imagem corporal feminina no mesmo momento cirúrgico auxiliando na superação da doença.

Reconstrução mamária com retalhos miocutâneos, implantes ou mistos já estão bem estabelecidas após mastectomia, porém as reconstruções após cirurgia conservadora são mais limitadas. O uso do enxerto autólogo de gordura está sendo uma das principais escolhas de reparação mamária após a cirurgia conservadora, pois consegue devolver o volume, remodela o contorno mamário e melhora o tecido após radioterapia.

A proposta de fazer uso do enxerto autólogo de gordura na reconstrução imediata do câncer de mama pós cirurgia conservadora, se destina a proporcionar o almejado resultado estético na primeira intervenção cirúrgica e busca proporcionar um resultado

estético satisfatório a fim de manter a simetria do conjunto das mamas na cirurgia primária, reduzindo o número de procedimentos reparadores e procedimentos para simetria contralateral.

Quando se discute o risco oncológico da técnica, já temos evidências que não existe associação entre o enxerto autólogo de gordura e a incidência de recorrência local nas reconstruções tardias e nos casos de reconstrução mamária imediata, esta segurança está sendo validada.

PERSPECTIVAS

O enxerto autólogo de gordura é uma técnica viável, eficaz e de boa aplicabilidade na reconstrução mamária. Com o sucesso da técnica na reconstrução mamária imediata, visto que não tem demonstrado risco aumentado de recorrência local e tem baixo índice de complicações, o enxerto autólogo de gordura é a técnica promissora nas mulheres que apresentam relação tumor/mama desfavorável para a cirurgia conservadora, evitando cirurgias de maiores extensões, mais radicais, e cirurgias de simetrização de mama contralateral.

FICHA DE COLETA DE DADOS

(revisão dos prouários)

1. NOME: _____
2. Prontuário: _____
3. Idade: _____ anos no diagnóstico
4. IMC

TAMANHO TUMORAL (CLÍNICO) ____cm () T1=1 () T2=2 () T3=3

TOPOGRAFIA TUMORAL:

QSM 1() QIM 2() JQM 3() JQS 4()
 QSL 5() QIL 6() JQL 7() JQInf 8()

ESTÁDIO: T__N__M__ () IA=1 () IB= 2 () IIA=3 () IIB=4

TNM () IA=1 () IB= 2 () IIA=3 () IIB=4

DATA DA CIRURGIA: __/__/__

CIRURGIA:() CIRURGIA CONSERVADORA

() CONSERVADORA COM LIPOENXERTIA

VOLUME ENXERTADO () ATE 100ML = 1 () 101-200ML = 2 () >200ML = 3

TAMANHO TUMORAL (ANATOMO-PATOLOGICO) __ CM

() T1=1 () T2=2 () T3=3

GRAU HISTOLOGICO () I = 1 () II=2 () III=3

CARCINOMA DUCTAL IN SITU EXTENSO: SIM 1 () NÃO 2 ()

INVASAO LINFOVASCULAR: SIM 1 () NÃO 2 ()

MARGENS: () LIVRES=1 () COMPROMETIDAS=2

Se sim : () <5MM () 5-10MM () >10MM

SE MARGENS COMPROMETIDAS O QUE FOI FEITO:

NADA 3 () NOVO SETOR 2 () MASTECTOMIA 1 () NÃO SE APLICA 0 ()

PERFIL IMUNOHISTOQUIMICO:

RE SIM 1 () NÃO 2 ()

RP SIM 1 () NÃO 2 ()

HER 2 SIM 1 () NÃO 2 ()

LINFONODOS COMPROMETIDOS

() 0=1 () 1-3=2 () 4-9=3 () 10 OU MAIS =4

INVASAO EXTRANODAL: () PRESENTE=1 () AUSENTE=2 () DESSCONHECIDO=0

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE () SIM=1 () NÃO=2

() 4AC () 4AC + T () FAC

INICIO ___/___/___ ___ MESES APÓS CIRURGIA

RADIOTERAPIA () SIM=1 () NÃO=2

INICIO ___/___/___ ___ MESES APÓS CIRURGIA

HORMONIOTERAPIA () SIM=1 () NÃO=2

TIPO:

TAMOXIFENO =1 ()

ANASTROZOLE=2()

NÃO SE APLICA = 3()

TAMOXIFENO + ANASTROZOLE = 4()

TRAZTUZUMABE SIM =1 () NÃO=2 () NÃO SE APLICA =3 ()

COMPLICACOES POS OPERATORIAS () SIM=1 () NÃO=2

TIPO DE COMPLICAÇÃO:

INFECÇÃO = 1

DEISCÊNCIA = 2

ESTEATONECROSE = 3

NÃO SE APLICA = 4

SEROMA = 5

EVOLUÇÃO:

RECIDIVA () SIM= 1 () NÃO = 2

LOCAL = 1() SISTEMICA=2()

QTO MESES PÓS CIRURGIA ----- MESES

DIAGNOSTICO REC. LOCAL: () CLINICO=1 () MMG=2 () US=3

TIPO DE REC. LOCAL: () NODULO=1 () MICROC=2 () RECIDIVA CUTANEA=3

TOPOGRAFIA DA REC LOCAL:

QSM 1()

QIM 2()

JQM 3()

JQS 4()

QSL 5()

QIL 6()

JQL 7()

JQInf 8()

SEGUIMENTO ATÉ ___/___/___ = ___ MESES

RECIDIVA SISTEMICA E LOCAL

OSSO = 1() SNC = 2() VISCERAL (PULMÃO E FÍGADO) = 3()

OSSO, AXILA E VISCERAL = 4() OSSO E VISCERAL = 5()

MAMA IPSILATERAL = 6() MAMA CONTRA-LATERAL = 7()

MAMA E OSSO = 8() MAMA E VISCERAL = 9()

AXILA IPSILATERAL = 10() NÃO SE APLICA = 11()

CIP - Catalogação na Publicação

Stumpf, Camile
Segurança oncológica da reconstrução imediata com
lipoenxertia em cirurgia conservadora da mama / Camile
Stumpf. -- 2019.
76 f.
Orientadora: Jorge Villanova Biazus.

Coorientadora: Andréa Pires Souto Damin.


Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. reconstrução mamária imediata. 2. lipofilling.
3. câncer de mama. 4. cirurgia conservadora da mama.
5. recorrência local e geral. I. Biazus, Jorge
Villanova, orient. II. Damin, Andréa Pires Souto,
coorient. III. Título.




DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA


Título da Pesquisa: Segurança oncológica em reconstrução imediata com enxerto autólogo de gordura em pacientes com câncer de mama
Pesquisador Responsável: Jorge Villanova Biazús
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 78986217.9.0000.5327
Submetido em: 07/05/2018
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_963612

- LISTA DE PESQUISADORES DO PROJETO

CPF/Documento ^	Nome ^	Atribuição	E-mail ^	Currículo	Tipo de Análise ^	Ação
815.553.340-91	Camile Cesa Stumpf	Assistente da Pesquisa, Contato Científico, Equipe do Projeto	camystumpf@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
206.400.560-91	Jorge Villanova Biazús	Pesquisador principal	biazus@portoweb.com.br	Lattes CV	PROPONENTE	
627.571.800-53	Andréa Pires Souto Damin	Equipe do Projeto	andreapsd@terra.com.br	Lattes CV	PROPONENTE	


- LISTA DE COMITÊS DE ÉTICA DO PROJETO

Comitê de Ética ^	Tipo de Vínculo ^	Ação
5327 - UFRGS - Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul ^ HCPA	COORDENADOR	

- LISTA DE INSTITUIÇÕES DO PROJETO

CNPJ da Instituição ^	Razão Social ^	Tipo de Instituição ^	Comitê de Ética ^	Ação
87.020.517/0001-20	Hospital de Clínicas de Porto Alegre	PROPONENTE	5327 - UFRGS - Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul ^ HCPA	

- LISTA DE PROJETOS RELACIONADOS

Tipo ^	CAAE ^	Versão ^	Pesquisador Responsável ^	Comitê de Ética ^	Instituição ^	Origem ^	Última Avaliação ^	Situação ^	Ação
P	78986217.9.0000.5327	3	Jorge Villanova Biazús	5327 - UFRGS - Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul ^ HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre	PO	PO	Aprovado	

LEGENDA:

(*) Tipo

P = Projeto de Centro Coordenador Pp = Projeto de Centro Participante Pc = Projeto de Centro Coparticipante

(*) Formação do CAAE



(*) Origem / Última Avaliação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador	POP = Projeto Original de Centro Participante	POC = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador	Ep = Emenda de Centro Participante	Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador	Np = Notificação de Centro Participante	Nc = Notificação de Centro Coparticipante