

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).

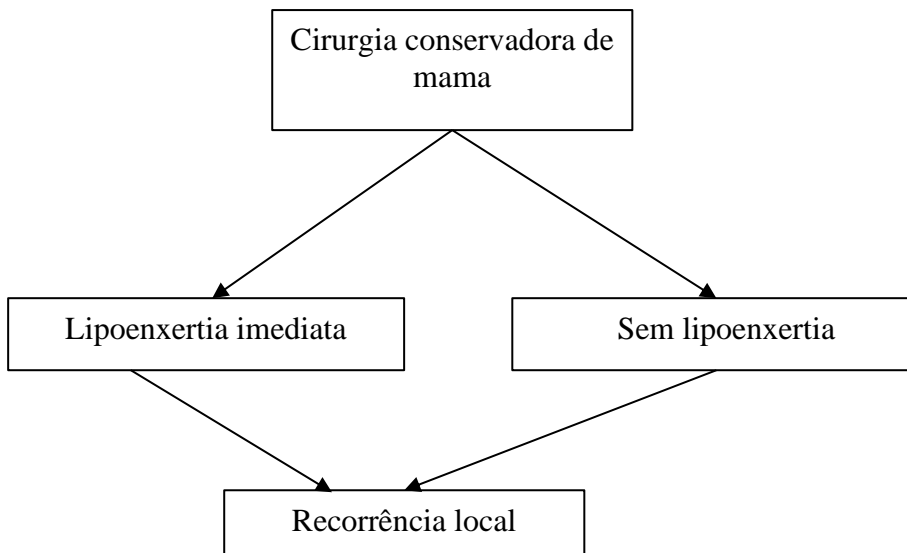
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

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 significante 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. Bicompartmental 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.