



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA ONCOLÓGICA DO
LIPOFILLING APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO DO
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Ricardo Tukiama

São Luís

2021

RICARDO TUKIAMA

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA ONCOLÓGICA DO
LIPOFILLING APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO DO
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: HPV e Câncer

Linha de Pesquisa: Câncer de Mama

Orientador: Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal

Coordenadora: Prof^a. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Tukiama, Ricardo.

Avaliação da segurança oncológica do lipofilling após tratamento cirúrgico do câncer de mama: revisão sistemática e metanálise / Ricardo Tukiama. - 2021.
105 f.

Orientador(a): Plínio da Cunha Leal.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

1. Adipócitos. 2. Mamoplastia. 3. Neoplasias da mama. 4. Oncologia cirúrgica. 5. Recidiva. I. da Cunha Leal, Plínio. II. Título.

RICARDO TUKIAMA

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA ONCOLÓGICA DO
LIPOFILLING APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO DO
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em 21/09/2021.

Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal
(Orientador) Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade
(Examinador) Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Caio Márcio Barros de Oliveira
(Examinador) Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira
(Examinador) Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. João Nogueira Neto
(Suplente) Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho a meus pais, Paulo e Midori, que abdicaram de tempo e projetos pessoais, sem medir esforços, para que eu pudesse alcançar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Plínio, pela oportunidade de realização do mestrado, pelo incentivo, pela paciência, e por estar sempre disposto a me auxiliar.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, por compartilharem seus conhecimentos, pela dedicação que depositam em suas aulas, e pela contribuição na nossa formação acadêmica e de futuros pesquisadores.

Agradeço à Fernanda, minha esposa, pelo incentivo permanente, pela confiança na minha capacidade de superar obstáculos, e por me fortalecer nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos meus pais, Paulo e Midori, pelo apoio incondicional, por sempre estarem presentes e dispostos a me ajudar, mesmo à distância.

Agradeço aos colegas da turma de mestrado, por tornarem prazeroso o dia-a-dia na pós-graduação.

Agradeço à Universidade Federal do Maranhão e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, pela oportunidade que me proporcionaram de realizar o curso de pós-graduação.

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram com o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

JUSTIFICATIVA: Na última década, o enxerto autólogo de gordura tem ganhado cada vez mais popularidade como procedimento de reconstrução mamária. Uma das limitações para seu uso em maior escala provém de resultados de estudos pré-clínicos: a administração do enxerto adiposo num sítio prévio de câncer de mama poderia estimular a ativação de células cancerígenas latentes, criando um ambiente favorável à recidiva tumoral. **OBJETIVO:** Revisão sistemática e metanálise foi realizada para avaliar o impacto da lipoenxertia na reconstrução mamária, em risco de recidiva locorregional, em pacientes previamente diagnosticadas com câncer de mama. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão sistemática em busca dos estudos clínicos de maior nível de evidência delineados para avaliação da segurança oncológica do enxerto adiposo como método de reconstrução mamária, com estabelecimento de um grupo controle de pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama não-submetidas à lipoenxertia, nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase, Web of Science, e Cochrane. Na análise quantitativa integrada dos estudos selecionados, o desfecho primário foi a comparação de recidiva locorregional global entre grupos. Demais análises secundárias de recidiva locorregional foram realizadas em subgrupos, relacionados ao tipo histológico (carcinoma invasor ou carcinoma *in situ*), e ao tipo de cirurgia oncológica (cirurgia conservadora ou mastectomia). **RESULTADOS:** A partir de um total de 598 publicações, dois revisores independentes realizaram a triagem de estudos, conforme metodologia PRISMA, estratégia PICOS, e avaliação qualitativa de estudos pela ferramenta Q-Coh, resultando em seleção de nove coortes pareadas com metodologia similar, para metanálise, com inclusão de 1590 pacientes submetidas à lipoenxertia, e 2657 pacientes controles, totalizando 4247 pacientes. O tempo médio de seguimento foi entre 64 a 121 meses após cirurgia oncológica, para ambos os grupos, e entre 32 a 65 meses após primeira sessão de lipoenxertia. Para todos os desfechos analisados, não foi observado heterogeneidade significativa entre os estudos (p -valor $> 0,10$). Em análise quantitativa integrada, pelo modelo de efeito aleatório, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, para nenhum dos desfechos analisados. Para o desfecho primário de comparação de taxas de recidiva locorregional global entre os grupos, a razão de taxas de incidência foi de 0,92 (IC 95%: 0,68 – 1,26; $p = 0,62$). Para os desfechos secundários por análise de subgrupos, o risco relativo para recidiva locorregional para pacientes submetidos à cirurgia conservadora foi 0,83 (IC 95%: 0,54 – 1,58; $p = 0,40$), para mastectomia foi 0,98 (IC 95%: 0,53 – 1,80; $p = 0,95$), para carcinoma *in situ* foi 0,58 (IC 95%: 0,18 – 1,85; $p = 0,35$), e para carcinoma invasor foi 0,90 (IC 95%: 0,62 – 1,30; $p = 0,57$). **CONCLUSÃO:** Na presente metanálise com integração de resultados de nove coortes pareadas, as quais representam, atualmente, os estudos individuais com maior nível de evidência sobre o tema, além de inclusão de uma série de estudos recentes com intervalo de seguimento mais longo após a lipoenxertia em comparação com a maioria das coortes prévias, fortalece a evidência favorável à segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura, como método de reconstrução mamária.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasias da mama; oncologia cirúrgica; mamoplastia; adipócitos; recidiva.

ABSTRACT

BACKGROUND: In the last decade, autologous fat grafting has increased popularity as a breast reconstructive procedure. One of the major limitations for its widespread use comes from the results of preclinical studies, showing that applying fat grafting to a previous breast cancer site could stimulate the activation of latent cancer cells, creating a favorable environment for disease recurrence. **OBJECTIVE:** A systematic review and meta-analysis was performed to investigate the impact of fat grafting on breast reconstruction in the risk of locoregional recurrence in patients formerly treated for breast cancer. **METHODOLOGY:** A systematic review was performed, searching for clinical studies which set a control group up with a prior diagnosis of breast cancer, and with the highest level of evidence designed to assess the oncologic safety of autologous fat grafting as a breast reconstructive procedure, in the electronic databases Pubmed, Embase, Web of Science, and Cochrane. In a pooled analysis of selected studies, the primary outcome was comparing global locoregional recurrence between groups. We performed secondary analyses of locoregional recurrence in subgroups for the type of oncologic surgery (breast-conserving surgery or mastectomy) and histological type (invasive carcinoma or *in situ* carcinoma). **RESULTS:** From a total of 598 publications, two independent reviewers performed the screening of studies, according to PRISMA methodology, PICOS strategy, and qualitative assessment of studies using the Q-Coh tool, resulting in the selection of nine matched cohorts with a similar methodology for meta-analysis, including a total of 4247 subjects (1590 subjects who underwent autologous fat grafting, and 2657 control subjects). The average follow-up time was between 64 and 121 months after oncologic surgery for both groups and between 32 and 65 months after the first fat grafting session. Neither of the assessed outcomes had a significant heterogeneity between studies (p -value > 0.10). In pooled quantitative analyses, neither of the outcomes had a statistically significant difference for disease recurrence. For the primary outcome, which compared global locoregional recurrence rates between groups, the incidence rate ratio was 0.92 (95% CI: 0.68 – 1.26; p = 0.62). For subgroup analyses of secondary outcomes, the relative risks for locoregional recurrence for patients undergoing breast-conserving surgery was 0.83 (95% CI: 0.54 – 1.58; p = 0.40), for mastectomy was 0.98 (95% CI: 0.53 – 1.80; p = 0.95), for invasive carcinoma was 0.90 (95% CI: 0.62 – 1.30; p = 0.57), and for *in situ* carcinoma was 0.58 (95% CI: 0.18 – 1.85; p = 0.35). **CONCLUSION:** In the present pooled analysis from the outcomes of nine matched cohorts, which currently represent the individual studies with the highest level of evidence on the topic, and including recent studies with a longer follow-up after fat grafting than most prior ones, strengthens the evidence favoring the oncologic safety of autologous fat transfer as a breast reconstructive method.

KEYWORDS: breast neoplasms; surgical oncology; mammoplasty; adipocytes; recurrence.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASPS	<i>American Society of Plastic Surgeons</i>
CTDTA	Célula-tronco derivada do tecido adiposo
DIEP	<i>Deep inferior epigastric perforator</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IL-6	Interleucina 6
MARCO	Receptor de macrófagos com estrutura colagenosa
MMP-9	Metaloproteinase 9 da matriz
PDGF-D	Fator de crescimento derivado de plaquetas D
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RMM2	Subunidade M2 ribonucleotidase
SDF-1	Fator derivado de células estromais 1
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
VISG4	V-set de imunoglobulina contendo domínio 4

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3	OBJETIVOS	23
3.1	Geral.....	23
3.2	Específicos	23
4	PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO	24
4.1	Periódico de publicação.....	24
4.2	Artigo	24
5	SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO	60
5.1	Periódico de publicação.....	60
5.2	Normas editoriais para os autores.....	60
5.3	Artigo	65
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
	ANEXO A. PRISMA checklist do segundo artigo científico	104

1 INTRODUÇÃO

Entre as doenças oncológicas, o câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres, tanto em incidência, quanto em mortalidade. Estima-se que, mundialmente, em 2020, ocorreram cerca de 2,3 milhões de casos novos da doença (SUNG et al., 2021). Devido a avanços tanto no diagnóstico precoce, quanto no tratamento oncológico do câncer de mama, as taxas de sobrevida tem aumentado progressivamente. Um recente estudo (MILLER et al., 2019) reportou taxa de sobrevida em cinco anos de cerca de 91%, para pacientes diagnosticadas com câncer de mama entre 2008 e 2014, nos Estados Unidos.

Dentre os países emergentes, no Brasil, a despeito de um complexo cenário de adversidades e limitações de recursos, sobretudo no sistema público, como por exemplo, baixo acesso à mamografia de rastreamento e medicamentos de alto custo, ainda é possível se obter taxas de sobrevida global semelhantes aos países de alta renda, uma vez que se tenha disponibilidade de tratamento locorregional adequado e terapias adjuvantes menos onerosas (SIMON et al., 2019). De acordo com o maior estudo observacional retrospectivo brasileiro (SIMON et al., 2019), incluindo pacientes diagnosticadas com câncer de mama, em 2001 (n = 2198) e 2006 (n = 2714), em 28 instituições brasileiras, com cerca de 81% dessas pacientes em acompanhamento em sistema de saúde público, observou-se taxa de sobrevida global em cinco anos de 88,74%, consideravelmente próxima à taxa observada em dados estatísticos americanos recentes do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) (MILLER et al., 2019).

Com o aumento progressivo de pacientes sobrevivendo à doença, surgem novos desafios, sendo necessário conhecimento maior não apenas sobre a terapêutica oncológica, como também sobre as comorbidades resultantes do tratamento. Muitas mulheres terão que lidar com deformidades físicas decorrentes da doença e do seu tratamento, o que pode trazer um impacto negativo em qualidade de vida, tanto por déficit funcional, quanto por sequelas psicológicas e financeiras. A dor crônica associada ao tratamento locorregional do câncer de mama é uma dessas principais consequências, devido à possibilidade de limitação funcional do membro superior ipsilateral ao tratamento, e dificuldade ou incapacidade para desempenho de determinadas atividades laboriais (HAMOOD et al., 2018). Estudos tem demonstrado redução significativa de dor crônica em topografia do sítio cirúrgico com a administração de enxerto autólogo de gordura (também conhecido como *lipofilling*) nessa região – um recente ensaio clínico randomizado demonstrou redução média significativa da dor em 54,9% (JUHL et al., 2016). Ademais, o procedimento apresenta diversas vantagens, a saber: o enxerto é obtido de

forma autóloga por lipoaspiração, apresentando disponibilidade imediata de coleta no sítio doador para transferência ao sítio receptor; preenchimento volumétrico com aspecto natural, restaurando a forma, anatomia e simetria das mamas; redução do enrijecimento da cicatriz; baixa morbidade tanto do sítio doador, quanto do sítio receptor; cicatriz mínima; procedimento cirúrgico simples; baixo custo e pode ser realizado de forma ambulatorial, em casos selecionados (COLEMAN E SABOEIRO, 2007; VAN TURNHOUT et al., 2017; WAZIR et al., 2016; STRONG et al., 2015; COHEN et al., 2017). Por conseguinte, têm se observado altas taxas de satisfação tanto do cirurgião, quanto da paciente (VAN TURNHOUT et al., 2017; BIAZUS et al., 2015; SALGARELLO et al., 2012; BENNETT et al., 2017).

Em uma pesquisa com membros da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, em 2013, 62% relataram que utilizam o procedimento no contexto da reconstrução mamária (KLING et al., 2013). Dessa forma, o emprego do enxerto autólogo de gordura tem se tornado cada vez mais popular no remodelamento mamário, afim de possibilitar melhor resultado estético, no cenário após tratamento cirúrgico oncológico, em correções de defeitos pós-cirurgia conservadora de mama e reconstruções pós-mastectomias (WAZIR et al., 2016; STRONG et al., 2015; BRENELLI et al., 2014; PETIT et al., 2011; PETIT et al., 2012; PETIT et al., 2013; MINEDA et al., 2104).

O tecido adiposo coletado inicialmente, a partir da lipoaspiração, é composto por adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais vasculares, e uma variedade de células do sistema imune (ETERNO et al., 2014). Dentre essas, as células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDTAs) representam cerca de 1-2% da população de células do tecido (KOKAI et al., 2017), e apresentam potencial angiogênico e de regeneração de tecidos lesados, importantes para a sobrevivência do tecido enxertado, pelo desenvolvimento de um novo microambiente, por meio de liberação de citocinas (“adipocinas”), quimiocinas, hormônios e fatores de crescimento (ETERNO et al., 2014; GIMBLE et al., 2007). No entanto, esses mesmos mecanismos essenciais para a estabilidade do enxerto poderiam levar à estimulação e à proliferação de células tumorais residuais no sítio cirúrgico (ZIMMERLIN et al, 2011).

Estudos experimentais, *in vitro* e *in vivo*, sugerem que a transferência dessas células para um sítio prévio de câncer poderia estimular a ativação de células cancerígenas em estado de latência, ou também criar um ambiente favorável ao desenvolvimento de um novo câncer (ETERNO et al., 2014; SCHWEIZER et al., 2015; KUCEROVA et al., 2013; CHANDLER et al., 2012). Dados pré-clínicos mostram que determinadas linhagens de células mamárias cancerígenas, quando combinadas com CTDTAs de doadores humanos, podem se integrar ao

estroma tumoral, exacerbando a carcinogênese e progressão tumoral das células cancerígenas, estimulando o desenvolvimento de tumores maiores e mais vascularizados, e também favorecer a disseminação metastática, por diversas vias de sinalização (ZIMMERLIN et al., 2011; KUCEROVA et al., 2013; CHANDLER et al., 2012; LIN et al., 2013; ZHAO et al. 2013; ROWAN et al., 2014).

Resultados de estudos pré-clínicos com ausência de estímulo à proliferação tumoral e disseminação metastática. Alguns deles apresentam críticas aos modelos de estudos experimentais *in vitro e in vivo* prévios, por não apresentarem uma réplica adequada que pudesse se assemelhar ao complexo ambiente tecidual e o comportamento das células tumorais na presença do enxerto adiposo, que ocorreria no cenário *in vivo* (TSUJI et al., 2018; ORBAY et al., 2018; SILVA et al., 2019). Apesar de os resultados serem conflitantes entre os estudos pré-clínicos, levanta-se a preocupação sobre a segurança oncológica do procedimento.

Porém, entre os estudos clínicos, os resultados são homogêneos. Na última década, assim como o uso do enxerto adiposo tem se tornado cada vez mais popular, também se observa um aumento relevante no volume de evidência clínica favorável a segurança oncológica do procedimento no cenário da reconstrução mamária, a partir de séries de casos (BRENELLI et al., 2014; BIAZUS et al., 2018; RIGGIO et al., 2013; RIGOTTI et al., 2010), caso-controle (MYCKATYN et al., 2017), coortes não-pareadas (SETH et al., 2012; KIM et al., 2014; PINELL-WHITE et al., 2015; MASIA et al., 2015; KRONOWITZ et al., 2016; MAZUR et al., 2018; KHAN et al., 2017), coortes pareadas (PETIT et al., 2012; GALE et al., 2015; PETIT et al., 2017; SILVA-VERGARA et al., 2017; FERTSCH et al., 2017; KRASTEV et al., 2019), e revisões sistemáticas e metanálises (AGHA et al., 2015; DE DECKER et al., 2016; KRASTEV et al., 2018). Até o momento, os estudos com melhor nível de evidência sobre a questão são coortes pareadas (GALE et al., 2015; PETIT et al., 2017; SILVA-VERGARA et al., 2017; FERTSCH et al., 2017; KRASTEV et al., 2019) e uma revisão sistemática e metanálise (KRASTEV et al., 2018). Este último estudo selecionou 40 séries de casos, 12 coortes não-pareadas, e sete coortes pareadas, incluindo um total de 4292 pacientes submetidas ao enxerto autólogo de gordura. Não se observou maior risco significativo de recidiva locorregional para o grupo exposto ao enxerto adiposo, a partir dos estudos selecionados de coortes pareadas e não-pareadas. Apenas a coorte pareada retrospectiva de PETIT et al. (2013) apresentava resultado de aumento significativo do risco de recidiva local em pacientes submetidas ao *lipofilling* após tratamento cirúrgico de carcinoma *in situ*. Na análise de subgrupos, identificou-se idade < 50 anos, neoplasia de alto grau, ki-67 \geq 14% e quadrantectomia como variáveis

relacionadas ao aumento do risco de recidiva local. Contudo, em artigo posterior com outra casuística de pacientes, PETIT et. al (2017) fizeram apenas uma breve citação sobre a série de pacientes do estudo de 2013, a qual não apresentou mais diferenças significativas entre os grupos, após um período de seguimento mais longo (PETIT et al., 2017). Esses resultados atualizados, até o momento, não foram publicados.

As coortes pareadas, se analisadas de modo individual, apresentam amostras de tamanho limitado, sem poder estatístico suficiente para retirada de conclusões seguras sobre a questão. A análise quantitativa integrada das coortes pareadas do estudo de KRASTEVA et al. (2018) incluiu um total de 2615 pacientes, sendo 1137 e 1478 pacientes, respectivamente, para os grupos exposto e não-exposto ao *lipofilling*. Todavia, esses estudos incluídos apresentaram um tempo de seguimento médio de aproximadamente dois a três anos após a realização do enxerto adiposo, similar ao estudo de PETIT et al. (2013) período de seguimento relativamente curto para se assegurar sobre a segurança oncológica do enxerto. Apenas dois deles tiveram um intervalo de seguimento próximo a cinco anos (PETIT et al., 2017; KRASTEVA et al., 2019).

Uma vez que novas coortes pareadas (STUMPF et al., 2020; SORRENTINO et al., 2019) com tempo de seguimento mais longo após o *lipofilling*, com metodologia rigorosa e similar as anteriores foram publicadas posteriormente a essa metanálise, o objetivo do presente trabalho é realizar uma nova revisão sistemática da literatura, para seleção e compilação dos estudos com estabelecimento de grupo controle, delineamento similar e maior nível de evidência sobre a segurança oncológica da lipoenxertia, na reconstrução mamária de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, – carcinomas invasor ou *in situ* – previamente submetidos à cirurgia conservadora de mama, ou à mastectomia, seguida de análise quantitativa integrada desses dados com avaliação de desfechos de recidiva de doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Em 1987, o Comitê de Novos Procedimentos da Sociedade Americana de Cirurgias Plásticas e Reconstructores, emitiu um comunicado contrário à utilização do enxerto de gordura nas mamoplastias de aumento, considerando o procedimento ainda como experimental (ASPRS, 1987). A principal preocupação era sobre o possível prejuízo no rastreamento do câncer de mama, devido às alterações relacionadas à esteatonecrose, identificadas aos exames de imagem mamários, que pudessem obscurecer ou dificultar a identificação de lesões suspeitas. Porém, observou-se que as calcificações consequentes ao procedimento apresentam morfologia tipicamente benignas, na maioria, bem distintas das características de microcalcificações suspeitas à mamografia (YOSHIMURA E COLEMAN, 2015). As alterações relacionadas à esteatonecrose podem ocorrer em qualquer procedimento mamário: biópsia, cirurgia, radioterapia. Assim como em qualquer procedimento cirúrgico, a técnica utilizada, a execução da técnica, e a experiência do cirurgião influenciam no resultado. Não há evidência de que o enxerto adiposo deveria causar maior preocupação em relação a essas alterações, em comparação com qualquer outro procedimento mamário (COLEMAN E SABOEIRO, 2007).

Para a realização do procedimento, primeiramente, seleciona-se as melhores localizações com excesso de tecido adiposo para extração. Áreas doadoras mais comumente utilizadas são abdome, flancos, porção lateral ou medial das coxas. Também se define o sítio de extração de acordo com o desejo da paciente. Antes da coleta, o sítio doador é preparado com injeção de solução tumescente, composta de solução salina associada ou não a adrenalina e anestésicos locais, como, por exemplo, lidocaína, bupivacaína, mepivacaína ou ropivacaína. Essa preparação antes da extração apresenta múltiplas vantagens: facilita a extração da gordura da área doadora, maior viabilidade celular do enxerto obtido, redução de dor local e redução da perda sanguínea (STRONG et al., 2015; COLEMAN, 2002).

A coleta pode ser realizada por três métodos diferentes com cânulas de lipoaspiração: aspiração manual por seringa, lipectomia assistida por sucção, e lipectomia assistida por ultrassonografia. Não há diferenças significativas entre as técnicas, quanto ao volume e viabilidade do tecido extraído. O material obtido é refinado antes da transferência ao sítio receptor por diversos métodos: centrifugação, sedimentação, lavagem e filtração. Até o momento, não há dados que confirmem superioridade de uma técnica em relação a outra. Centrifugação separa o material coletado em três camadas. A camada profunda tem maior

densidade e é composta principalmente de sangue, água e anestésicos locais, se utilizados na solução tumescente. É desprezada pela retirada do plugue da extremidade distal da seringa, e após sua eliminação conecta-se novamente o plugue. A camada superficial apresenta menor densidade e é constituída de óleo resultante da lise de células adiposas. Deve ser desprezada também, pois relaciona-se com desenvolvimento de alterações identificadas aos exames de imagem consequentes à esteatonecrose, principalmente cistos oleosos e calcificações, as quais podem interferir na avaliação mais detalhada do parênquima mamário, e consequentemente diminuir a sensibilidade da mamografia e obscurecer lesões menores, prejudicando a detecção de neoplasias mamárias malignas em fases mais iniciais (COLEMAN E SABOEIRO, 2007; STRONG et al., 2015; ASPRS, 1987; COLEMAN, 2002). Atualmente, sabe-se que a maioria dessas calcificações são distinguíveis da morfologia de microcalcificações suspeitas à mamografia (YOSHIMURA E COLEMAN, 2015).

A camada intermediária restante é a desejada, pois constitui-se principalmente de tecido adiposo (COLEMAN E SABOEIRO, 2007; STRONG et al., 2015; COLEMAN, 2002). Como próxima etapa, podem ser colocadas tiras de algodão na superfície do material, para remoção de óleo residual, o que diminui a possibilidade de alterações aos exames de imagem relacionadas à esteatonecrose (COLEMAN, 2002). Pela técnica de Coleman, a injeção do material no sítio receptor é feita com seringa de Luer-Lock conectada a uma cânula calibrosa de 17-gauge. Injeta-se lentamente o material, numa velocidade de 0,5 a 1 mL/segundo, e apenas durante o movimento de extração da cânula, o que evita a lesão de nervos e vasos, com menor risco de embolia gordurosa, além de permitir que a gordura injetada se acomode em pequenos filetes de maneira natural nos planos de tecido.

Maiores velocidades de injeção resultam em lesão celular pela mudança brusca e desordenada de direção do material injetado, maior deposição de colágeno e maior resposta inflamatória local (COLEMAN E SABOEIRO, 2007; STRONG et al., 2015; COLEMAN, 2002). Com a transferência de pequenas alíquotas, o enxerto adiposo pode permanecer viável e oferecer um aspecto natural da mama, que muitas vezes não pode ser obtido com implantes mamários de maneira isolada, ou outros procedimentos cirúrgicos (COLEMAN E SABOEIRO, 2007).

No entanto, uma das principais limitações para o uso mais disseminado do enxerto adiposo na reconstrução mamária é relacionada à preocupação com a segurança oncológica do procedimento. Desde a declaração pelo comitê executivo da Sociedade Americana de Cirurgões Plásticos (ASPS), em 2009 (GUTOWSKI E FORCE, 2009), reconhecendo a

escassez de dados na literatura científica para orientar uma seleção adequada de pacientes para a realização do procedimento, e recomendações sobre potenciais complicações e resultados, um grande volume de evidência sobre a segurança oncológica do enxerto tem sido publicado.

A preocupação com esse tema é proveniente sobretudo de estudos pré-clínicos. Muitos deles demonstram que o tecido adiposo não teria um comportamento inerte no microambiente mamário, e sim um papel ativo na tumorigênese (STURTZ et al., 2014). Cerca de 1 a 2 % da composição celular do tecido adiposo é representado pelas CTDTAs (KOKAI et al., 2017), as quais favorecem a estabilidade do enxerto adiposo, por meio da secreção de uma série de fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, relacionadas à regeneração tecidual e revascularização (ZIMMERLIN et al., 2011; SCHWEIZER et al., 2015). Entretanto, esses mesmos mecanismos importantes para a sobrevivência do enxerto no sítio receptor, também seriam responsáveis pelo estímulo à proliferação de células tumorais e disseminação metastática (ZIMMERLIN et al., 2011; ORBAY et al., 2018).

Um estudo realizado com tecido adiposo com localizações adjacente e distante de tumores invasivos mamários, e também adjacente a lesões mamárias não-malignas, observou que o tecido adiposo adjacente a lesões malignas apresenta maior expressão de genes anti-inflamatórios, como receptor de macrófagos com estrutura colagenosa (MARCO), e v-set de imunoglobulina contendo domínio 4 (VISG4), relacionados à imunotolerância, os quais proporcionam um microambiente favorável à tumorigênese. Além disso, também se identificou maior expressão de genes como osteopontina (SPP1), subunidade M2 ribonucleotidase (RRM2), metaloproteinase 9 da matriz (MMP-9), e fosfolipase A2, associados a maior atividade proliferativa celular, invasão e angiogênese (STURTZ et al., 2014). Diversos estudos pré-clínicos descreveram uma série de outros possíveis mecanismos pelos quais as CTDTAs também podem promover migração de células tumorais, invasão e disseminação metastática, como, por exemplo, através da produção de fator derivado de células estromais 1 (SDF-1) (MUEHLBERG et al., 2009), interleucina 6 (IL-6) (WALTER et al., 2009), e fator de crescimento derivado de plaquetas D (PDGF-D) (DEVARAJAN et al., 2012) – este induziria a transição epitélio-mesenquimal em células tumorais, e alterações no estroma tumoral, relacionadas à progressão metastática (ROWAN et al., 2014).

Porém, observa-se uma discrepância de evidência dos estudos experimentais, em comparação com os estudos clínicos. Na maioria destes, o enxerto autólogo de gordura não apresentou impacto sobre a proliferação e disseminação tumorais. Um dos primeiros estudos com estabelecimento de grupo controle foi o de RIGOTTI et al. (2010). Avaliaram 137

pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama com mastectomia, realizando comparação de recidivas locorregional e à distância em dois períodos distintos das mesmas pacientes – de cirurgia oncológica até *lipofilling* (período I: tempo médio de seguimento de 23 meses), e de *lipofilling* até último seguimento (período II: tempo médio de seguimento de 60 meses). Foram observadas taxas anualizadas de recidiva local semelhantes entre os períodos analisados (9,1 por 1000 pacientes-ano e 7,2 por 1000 pacientes-ano, respectivamente, para os períodos I e II). No entanto, é importante ressaltar que não se estabeleceu um grupo controle independente. As mesmas pacientes do período 1 serviram como seus próprios controles no período II, o que é adequado, pois sabe-se que as taxas de recidiva de doença são maiores principalmente nos primeiros dois anos de seguimento (COLLEONI et al., 2016; DE LORENZI et al., 2011).

Entre os estudos de coorte não-pareada, KRONOWITZ et al. (2016) divulgou a maior casuística: 719 pacientes com câncer de mama submetidas à lipoenxertia após cirurgia oncológica, e 670 controles. Não houve diferença significativa nas taxas de recidivas, tanto locorregional, quanto sistêmica. Dados de recidiva locorregional foram relatados em incidência cumulativa de risco em cinco anos (1,6% expostos ao *lipofilling* versus 4,1% não-expostos) e densidade média de incidência (0,25 casos por 100-pessoas-ano para o grupo *lipofilling*, e 0,65 casos por 100-pessoas-ano para o grupo controle; $p = 0,455$). Contudo, houve diferença significativa no tempo médio de seguimento, entre os grupos exposto e não-exposto ao *lipofilling* – respectivamente, 60 meses e 44 meses ($p < 0,001$).

Além disso, identificou-se heterogeneidade entre os grupos para uma série de outras variáveis, associadas a menor risco de recidiva para o grupo submetido ao enxerto. Houve maior frequência de doença com nível menor de estadiamento nas pacientes submetidas ao enxerto adiposo. Observou-se proporção de pacientes com estadiamento patológico 0 ou I de 61,2% no grupo exposto ao enxerto, e de 48,1% no grupo controle ($p < 0,001$). A positividade para expressão de receptores hormonais foi semelhante (positividade para receptor de estrogênio: 73,3% dos expostos e 73,6% dos controles, $p = 0,952$; positividade para receptor de progesterona: 59,2% dos expostos e 59,3% dos controles, $p = 0,999$). Entretanto, verificou-se diferença significativa nas taxas de endocrinoterapia, maior no grupo exposto ao enxerto – 60,4% e 55,4%, respectivamente, para os grupos *lipofilling* e controle; $p = 0,043$ – fator sabidamente correlacionado com menor risco de recidiva.(64, 65) Ademais, houve maior proporção de controles com positividade de expressão HER2/neu, – 6,4% dos expostos e 11,6%

dos controles, $p = 0,001$ – o que também se correlaciona com menor risco de recidiva no grupo exposto ao enxerto.

O primeiro estudo retrospectivo de coorte pareada com metodologia rigorosa e adequada foi o de PETIT et al. (2012). Foram incluídas tanto pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama, quanto à mastectomia, e que posteriormente, realizaram reconstrução mamária com enxerto autólogo de gordura. Caso apresentassem qualquer evento de recidiva de doença, – local, regional, ou à distância – no intervalo entre cirurgia oncológica e lipoenxertia, foram excluídas da análise. Em seguida, estabeleceu-se um grupo controle, numa relação de 1:2, – respectivamente, pacientes expostos e não-expostos à lipoenxertia – com características similares ao grupo anteriormente descrito, exceto pela ausência de reconstrução mamária com *lipofilling*. Houve pareamento individual de uma série de variáveis entre as pacientes com e sem exposição ao *lipofilling*, e, por conseguinte, obteve-se homogeneidade também para as demais características clínicopatológicas e de tratamento, entre os grupos.

Ademais, as pacientes do grupo controle necessariamente se apresentaram com intervalo livre de recidiva de doença no mínimo equivalente ao intervalo entre cirurgia oncológica e lipoenxertia do seu respectivo caso. Num total de 321 pacientes submetidas ao *lipofilling* e 642 controles, com intervalo médio de seguimento de 56 meses após cirurgia oncológica, e 26 meses após lipoenxertia, na análise global de comparação de incidência cumulativa de recidiva locoregional entre os grupos, não se observou diferença estatisticamente significativa [Razão de riscos (*Hazard ratio*) = 1,11; IC 95% = 0,47 – 2,64; $p = 0,792$]. Esse estudo serviu de referência para uma série de coortes pareadas posteriores, as quais representam os estudos individuais com melhor nível de evidência sobre o tema.

A coorte pareada de GALE et al. (2015) incluiu pacientes com diagnóstico de carcinomas mamário *in situ* e invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia. Foram incluídos 211 e 422 pacientes, respectivamente, nos grupos *lipofilling* e controle. Numa média de intervalo de 32 meses após a lipoenxertia no grupo *lipofilling*, e de 34 meses de tempo correspondente no grupo controle, não se observaram diferenças significativas entre os grupos *lipofilling* e controle, em taxas de recidivas local (0,95% vs. 1,90%; $p = 0,33$), regional (0,95% vs. 0%; $p = 0,16$), e à distância (3,32% vs. 2,61%; $p = 0,65$).

MESTAK et al. (2016) realizaram estudo prospectivo de coorte com inclusão de pacientes submetidas apenas à cirurgia conservadora de mama. Foram selecionadas 32 pacientes submetidas ao *lipofilling* e 45 controles não-submetidas ao *lipofilling*. O objetivo primário do estudo foi a avaliação da segurança oncológica do procedimento, em relação ao

risco de recidiva tumoral (local, regional, ou à distância). No entanto, houve inclusão de uma paciente com tumor filóides e sem diagnóstico de carcinoma mamário no grupo submetido ao *lipofilling*. Não se observou diferença estatisticamente significativa de recidiva de doença entre os grupos ($p = 0,593$), num intervalo de seguimento relativamente curto de 27 meses (14 – 48 meses) após a lipoenxertia: duas recidivas à distância no grupo *lipofilling* (6,25%), e duas recidivas locorregionais no grupo controle (4,88%).

FERTSCH et al. (2017) realizaram estudo de coorte pareada em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico com mastectomia e reconstrução tardia com retalho miocutâneo DIEP (*deep inferior epigastric perforator*). Posteriormente à reconstrução com o retalho autólogo, realizou-se a lipoenxertia para refinamento estético em 100 pacientes. Estabeleceu-se um grupo controle não submetido à lipoenxertia, numa proporção de 1:1. Num intervalo de seguimento de 32 meses após o *lipofilling* e de 31 meses de tempo correspondente para o grupo controle, não se observou diferenças significativas em sobrevida livre de doença: *Hazard ratio* = 0,57 (IC 95%: 0,22 – 1,47; $p = 0,24$). Também avaliaram fatores de risco que pudessem atuar em sinergia e potencializar o risco de recidiva de doença associado ao *lipofilling*.

Observou-se associação significativa com dois fatores: positividade do status linfonodal e neoplasia de alto grau (G3). Recidiva de doença foi observada em quatro de 41 pacientes (9,7%) com comprometimento linfonodal no grupo *lipofilling*, e nenhuma entre 35 pacientes do grupo controle ($p = 0,035$). Recidiva de doença foi observada em cinco de 32 pacientes (16%) com tumores G3 no grupo *lipofilling*, e nenhuma entre 21 pacientes com tumores G3 no grupo controle ($p = 0,049$). Em estudo de coorte pareada de PETIT et al. (2013), incluindo apenas pacientes com carcinoma *in situ*, observou-se resultado similar, num intervalo de seguimento relativamente mais longo em relação a FERTSCH et al. (2017) de 38 e 42 meses, respectivamente, para os grupos *lipofilling* e controle – recidiva local em pacientes com tumores de alto grau: 19% casos vs. 0% controles; $p = 0,03$). No entanto, como descrito anteriormente, Petit et al. referem que não mais observaram diferenças significativas entre os grupos após um seguimento mais longo nesse estudo com pacientes com carcinoma *in situ*.

A coorte pareada de SILVA-VERGARA et al. (2017) incluiu pacientes com diagnóstico de carcinomas mamário *in situ* e invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia, sendo 205 e 410 pacientes, respectivamente, nos grupos *lipofilling* e controle. Numa média de intervalo de seguimento de 40 meses após a lipoenxertia para o grupo *lipofilling*, e de 39 meses de tempo correspondente para o grupo controle, não se observaram diferenças significativas entre os grupos *lipofilling* e controle, para recidivas local (2,4% vs.

3,2%; $p = 0,485$), regional (1,0% vs. 0,7%; $p = 0,968$), à distância (3,4% vs. 3,9%; $p = 0,590$), e incidência cumulativa de recidivas local, regional e à distância (log rank $p = 0,526$).

A coorte pareada de PETIT et al. (2017) incluiu apenas pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário invasor e submetidas à cirurgia conservadora de mama, com seleção de 322 pacientes para cada grupo. Numa média de intervalo de seguimento de 58 meses após a lipoenxertia para o grupo *lipofilling*, e de 53 meses de tempo correspondente para o grupo controle, não se observaram diferenças significativas de recidivas entre os grupos *lipofilling* e controle, em taxas de incidência de recidivas local (14 vs. 16; $p = 0,49$), regional (3 vs. 6; $p = 0,23$), metástase à distância (14 vs. 15; $p = 0,67$), sobrevidas livre de doença (log rank $p = 0,59$) e global (log rank $p = 0,25$).

A coorte pareada de SORRENTINO et al. (2019) incluiu pacientes com diagnóstico de carcinomas mamário *in situ* e invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia. Foram incluídas 233 e 597 pacientes, respectivamente, nos grupos *lipofilling* e controle. Numa média de intervalo de seguimento de 51 meses após a lipoenxertia para o grupo *lipofilling*, e de 41 meses de tempo correspondente para o grupo controle, não se observaram diferenças significativas entre os grupos *lipofilling* e controle, em recidivas locorregional (6,4% vs. 5,0%; $p = 0,42$), metástase à distância (7,7% vs. 5,4%; $p = 0,20$), sobrevida livre de recidiva locorregional em 10 anos (*Hazard ratio* ajustada = 0,87; IC 95%: 0,43 – 1,76; $p = 0,69$), e sobrevida livre de metástase à distância (*Hazard ratio* ajustada = 0,82; IC 95%: 0,43 – 1,57; $p = 0,55$).

A coorte pareada de KRASSTEV et al. (2019) incluiu pacientes com carcinomas mamários *in situ* e invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia. Foram incluídas 287 e 300 pacientes, respectivamente, nos grupos *lipofilling* e controle. Dentre as coortes pareadas, este foi o único estudo que incluiu pacientes com câncer de mama bilateral – 13 pacientes apenas no grupo *lipofilling*. Numa média de intervalo de seguimento de 60 meses após a lipoenxertia para o grupo *lipofilling*, e de 53 meses de tempo correspondente para o grupo controle, não se observaram diferenças significativas entre os grupos *lipofilling* e controle, em incidência cumulativa de recidiva locorregional (*Hazard ratio* = 0,63; IC 95% 0,25 – 1,60; log rank $p = 0,33$) e incidência cumulativa de metástase à distância (*Hazard ratio* = 0,94; IC 95%: 0,52 – 1,72; log rank $p = 0,85$).

O estudo de STUMPF et al. (2020) destaca-se como a única coorte pareada com reconstrução mamária imediata com lipoenxertia, além de apresentar um dos intervalos médios de seguimento mais longos após a lipoenxertia: 63 meses para o grupo *lipofilling*, e 67 meses

de tempo correspondente para o grupo controle. Foram incluídas apenas pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário invasor e submetidas à cirurgia conservadora de mama, sendo 65 e 255 pacientes, respectivamente, nos grupos *lipofilling* e controle. Não se observou diferenças significativas de recidiva entre os grupos em nenhum dos desfechos analisados (comparação de taxas de recidivas locorregional, global, sobrevidas livre de doença e à distância). Em relação à comparação de taxas de recidiva locorregional, observou-se três recidivas (4,6%) no grupo *lipofilling*, e dez (3,9%) no grupo controle ($p = 1,000$).

A coorte pareada de CASARRUBIOS et al. (2021) incluiu pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* e carcinoma mamário invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia, sendo 125 pacientes no grupo *lipofilling* e 125 pacientes no grupo controle. Numa mediana de seguimento de 47 meses para o grupo *lipofilling* e 37 meses para o grupo controle, em análise de sobrevida livre de progressão locorregional, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos: *Hazard ratio* = 0,40 (IC 95%: 0,10 – 1,61; $p = 0,183$).

Uma coorte pareada recente foi publicada por TUKIAMA et al. (2021). Nesta coorte houve inclusão de pacientes com diagnósticos de carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma mamário invasor, submetidas à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia. Foram selecionadas 42 e 126 pacientes, respectivamente, para os grupos *lipofilling* e controle. Assim como STUMPF et al. (2020), destaca-se como um dos estudos com maior intervalo de seguimento após a lipoenxertia: 65 meses para o grupo *lipofilling* e mesmo intervalo correspondente para o grupo controle. Não houve diferenças significativas de recidiva entre os grupos *lipofilling* e controle, para recidiva locorregional (7,1% vs. 6,3%, $p = 0,856$), recidiva local (7,1% vs. 5,6%, $p = 0,705$), recidiva à distância (14,3% vs. 7,9%, $p = 0,238$), sobrevida livre de doença ($p = 0,837$), e sobrevida global ($p = 0,181$).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura como método de reconstrução mamária tanto imediata, quanto tardia, em pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama.

3.2 Específicos

- Avaliar o impacto do enxerto autólogo de gordura no risco de recidiva locorregional, em comparação a um grupo controle não submetido a essa forma de reconstrução mamária;
- Análise de subgrupos sobre o risco de recidiva locorregional associado ao tipo de cirurgia – cirurgia conservadora ou mastectomia – e ao tipo histológico – carcinoma *in situ* e carcinoma invasor.

4 PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO

4.1 Periódico de publicação

O artigo foi publicado no periódico *Plastic and Reconstructive Surgery*, ISSN 0032-1052, com WEBQUALIS A1, na Medicina II, fator de impacto: 4,730.

4.2 Artigo

Título:

Segurança oncológica da lipoenxertia após o tratamento cirúrgico do câncer de mama: um estudo de coorte pareada

Lista de autores:

Ricardo **Tukiama**, MD^{1,2}; René A. C. **Vieira**, MD, PhD¹; Gil **Facina**, MD, PhD³; Plínio **da Cunha Leal**, MD, PhD²; Gustavo **Zucca-Matthes**, MD, PhD¹

Afiliações:

¹Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária, Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil;

²Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil;

³Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Conflitos de interesse: Os autores não tem conflitos de interesse a declarar.

Aspectos éticos: Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional sobre o número 1606/2018. Não foi aplicado termo de consentimento informado neste estudo, uma vez que o estudo apresenta natureza retrospectiva. No entanto, os pesquisadores deste trabalho se

comprometem a preservar a privacidade dos participantes, assegurando-se de que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para esta pesquisa e de nenhum modo as informações apresentadas identificarão os participantes da pesquisa.

Summary:

Background: Autologous fat grafting (AFG) has been an increasingly popular procedure for breast reconstruction. This study aims to assess whether AFG increases the risk of disease recurrence in the context of late breast reconstruction after either breast-conserving surgery or mastectomy.

Methods: The study was performed in a single tertiary health care center as a retrospective matched cohort design. Data were collected from 42 subjects previously treated for breast cancer, who underwent the first session of AFG, between August of 2007 and June of 2016. A total of 126 subjects with similar characteristics, who did not undergo AFG, were individually matched at a 1:3 ratio with the AFG group. The primary endpoint was locoregional recurrence (LRR). The secondary outcomes were local (LR) and distant recurrences (DR), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS).

Results: After a mean follow-up period of 65 months after fat grafting, no statistically significant differences were observed between AFG and control groups for LRR (7.1% versus 6.3%, $p = 0.856$), LR (7.1% versus 5.6%, $p = 0.705$), DR (14.3% versus 7.9%, $p = 0.238$), DFS (21.4% versus 19.0%, $p = 0.837$), and OS (14.3% versus 7.1%, $p = 0.181$).

Conclusions: There was no evidence of an increased risk in any disease recurrence and survival outcomes analyzed in the present study. Autologous fat grafting seems to be safe as a breast reconstructive procedure.

Keywords: breast neoplasms; surgical oncology; mammoplasty; adipocytes; recurrence

Resumo:

Introdução: A lipoenxertia tem ganhado cada vez mais popularidade como um procedimento para remodelamento mamário de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico oncológico. O objetivo deste estudo foi investigar se o enxerto autólogo de gordura está associado com um risco aumentado de recidiva de doença, no contexto da reconstrução mamária tardia de pacientes diagnosticados com câncer de mama, que foram submetidos à cirurgia conservadora de mama ou à mastectomia. **Métodos:** Um estudo retrospectivo de coorte pareado foi realizado em um centro de saúde terciário. Dados foram coletados de 42 pacientes tratadas previamente para câncer de mama, que foram submetidas à primeira sessão de lipoenxertia entre agosto de 2007 e junho de 2016. Um total de 126 pacientes com características similares, as quais não foram submetidas à lipoenxertia, foram pareadas individualmente numa proporção de 3:1 com o grupo submetido à lipoenxertia. O desfecho primário foi a recidiva locorregional. Os desfechos secundários foram as taxas de recidivas local e à distância, sobrevida livre de doença e sobrevida global. **Resultados:** Num tempo médio de seguimento de 65 meses após a lipoenxertia, não se observou diferenças significativas entre os grupos para os desfechos de recidiva locorregional (7,1% vs. 6,3%, $p=0,856$), recidiva local (7,1% vs. 5,6%, $p=0,705$), recidiva à distância (14,3% vs. 7,9%, $p=0,238$), sobrevida livre de doença (21,4% vs. 19,0%, $p=0,837$) e sobrevida global (14,3% vs. 7,1%, $p=0,181$). **Conclusões:** Não se observou diferenças significativas de recidiva entre os grupos para nenhum dos desfechos analisados. A lipoenxertia parece ser um procedimento seguro para reconstrução mamária após o tratamento cirúrgico do câncer de mama.

Palavras-chave: neoplasias mamárias, cirurgia oncológica, mamoplastia, adipócitos, recidiva.

INTRODUÇÃO

A lipoenxertia tem se tornado cada vez mais popular como procedimento de remodelamento mamário em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama,¹ de modo imediato ou tardio, tanto em cirurgias conservadoras de mama, quanto em mastectomias.²⁻⁶ O procedimento permite a correção de áreas de defeitos menores e sutis, o que não seria possível de se obter com o uso de implantes mamários ou com outras técnicas de reconstrução,⁷ resultando em um preenchimento volumétrico com restauração da forma e contorno da mama, e uma redução do enrijecimento da cicatriz,⁸ e satisfação tanto das pacientes quanto dos cirurgiões.^{2,8-10} Além do benefício estético, o enxerto autólogo de gordura também impacta positivamente na qualidade de vida das pacientes, pela redução de dor crônica no sítio cirúrgico.¹¹

Diversas técnicas foram desenvolvidas para a coleta e processamento do tecido adiposo, sendo a mais utilizada a descrita por Coleman et al.^{7,12} A partir do tecido adiposo coletado pela lipoaspiração, tem-se uma variedade de tipos celulares: adipócitos, células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDTAs), pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais vasculares, e uma diversidade de células do sistema imune. Entre elas, destacam-se as CTDTAs, as quais representam cerca de 1-2% da celularidade do tecido adiposo.¹³ Elas estimulam a regeneração dos tecidos lesados pelo desenvolvimento de um novo microambiente pela liberação de citocinas (“adipocinas”), quimiocinas, hormônios e fatores de crescimento. Dados de estudos pré-clínicos sugerem que a transferência dessas células para um sítio prévio de câncer de mama poderia estimular a ativação de células cancerígenas em estado de latência.^{14,15} Estudos experimentais in vitro e in vivo demonstram que determinadas linhagens de células mamárias cancerígenas, quando combinadas com CTDTAs de doadores humanos, podem estimular a

integração dessas células ao estroma tumoral, exacerbando a carcinogênese e progressão tumoral, estimulando o desenvolvimento de tumores maiores e mais vascularizados.¹⁴

Apesar de muitos estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* apresentarem resultados desfavoráveis à segurança oncológica do procedimento, os estudos clínicos apresentam resultados homogêneos e favoráveis à segurança oncológica.¹⁶⁻²⁴ Desde a declaração da Força Tarefa da ASPS Fat Graft sobre a segurança e eficácia do enxerto autólogo de gordura publicada em 2009,²⁵ reconhecendo a falta de informações para orientar adequadamente a seleção de pacientes e para oferecer recomendações sobre potenciais complicações e resultados, diversos estudos com foco na segurança oncológica do procedimento foram publicados.^{15,26-29} Entretanto, pelo nosso conhecimento, nenhum ensaio clínico foi realizado com foco nesse tema, uma vez que é um grande desafio estabelecer um desenho de estudo apropriado, devido principalmente à ausência de um procedimento alternativo de reconstrução mamária com aplicabilidade similar. Portanto, o estabelecimento de um grupo controle sem um procedimento alternativo seria relativamente anti-ético.^{28,30} Os estudos de maior nível de evidência neste tópico, até o momento, são as coortes pareadas.^{15,26-29,31-33} A primeira delas foi publicada, pelo nosso conhecimento, em 2012,²⁷ estabelecendo um grupo controle com pareamento de características de base sabidamente correlacionadas com risco de recidiva de doença, com o objetivo de assegurar homogeneidade de fatores de risco entre os grupos, reduzindo um potencial impacto de variáveis de confusão, as quais poderiam resultar numa análise enviesada. Outras coortes com desenho de estudo similar foram publicadas posteriormente.^{15,28,29,31-33} Além disso, uma metanálise publicada em 2018³⁴ realizou uma análise quantitativa integrada dos resultados dessas coortes, apresentando resultados favoráveis à segurança oncológica do procedimento. No entanto, a maioria delas apresentou um intervalo de seguimento médio após a lipoenxertia de aproximadamente dois a três anos,^{15,27,29,31,33} sendo

que apenas uma dessas coortes apresentou intervalo de seguimento médio de no mínimo cinco anos.²⁸

O objetivo deste estudo é avaliar a segurança oncológica da lipoenxertia como um método de reconstrução mamária tardia em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, tanto após cirurgia conservadora de mama, quanto após mastectomia, com um intervalo de seguimento médio de no mínimo cinco anos após a lipoenxertia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Baseado nos resultados de Krastev et al., 2019,²⁸ realizamos uma estimativa de tamanho amostral para obtenção de um poder estatístico adequado para detectar diferenças nas taxas de recidiva locorregional entre os grupos exposto e não-exposto ao lipofilling, estabelecendo-se um nível de significância de 5% e um poder estatístico de 80%, resultando em uma amostra mínima estimada de 4813 pacientes para cada grupo.

Após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética institucional sob o número 1606/2018, identificamos de modo retrospectivo através da base de dados prospectiva do Hospital de Câncer de Barretos, um centro de saúde terciário, todas as pacientes consecutivamente, que foram submetidas à lipoenxertia após o tratamento cirúrgico do câncer de mama, nos estádios clínicos 0, I, II e III – tanto após cirurgia conservadora de mama, quanto após mastectomia – associadas ou não a outros métodos de reconstrução mamária, desde o primeiro procedimento realizado na instituição em agosto de 2007, até junho de 2016. O procedimento da lipoenxertia foi realizado de maneira similar a técnica de Coleman,⁷ sem enriquecimento do enxerto com CTDTAs.³⁵ Estabeleceu-se os seguintes critérios de exclusão: doenças benignas; câncer de mama bilateral; ausência de margens livres; cirurgia profilática redutora de risco; cirurgia oncológica realizada em outra instituição sem dados clínicos,

patológicos e de tratamento suficientes; impossibilidade de tratamento locorreional com radioterapia quando indicado; recidiva locorreional, à distância, ou ambas, previamente à lipoenxertia.

Em seguida, através da base de dados do Hospital de Câncer de Barretos, pacientes foram selecionadas para o grupo controle, as quais foram submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama, no entanto, não realizaram reconstrução mamária com lipoenxertia (submetidas ou não a outros métodos de reconstrução mamária). As pacientes do grupo controle foram pareadas de maneira individual por características de base similares aos seus respectivos casos, assim como no estudo de Petit et al., 2012.²⁷ Houve pareamento necessariamente de todas as seguintes variáveis (Tabela 1): idade (numa faixa etária de \pm cinco anos), data de cirurgia oncológica (num intervalo de \pm dois anos), tipo de cirurgia oncológica (cirurgia conservadora de mama, mastectomia), tipo histológico (carcinoma ductal invasor, carcinoma lobular invasor, carcinoma ductal in situ), status de receptores hormonais (positividade ou negatividade de expressão de receptores de estrógeno ou progesterona). Uma lista de todos os possíveis controles foi realizada para cada respectivo caso, e em seguida, os controles foram selecionados aleatoriamente numa proporção de 3 controles: 1 caso.

A data limite para inclusão de dados de seguimento das pacientes foi definida como 31 de agosto de 2018. Como a intervenção em análise deste estudo foi a lipoenxertia, a data de base considerada para análise de seguimento das pacientes e comparação de desfechos de sobrevida e recidiva foi estabelecida como a data da primeira sessão de lipoenxertia do grupo lipofilling. Para comparação adequada, a data de base das pacientes do grupo controle se iniciou após um intervalo de tempo correspondente entre cirurgia oncológica e primeira sessão de lipoenxertia do seu respectivo caso. Portanto, as pacientes do grupo controle tiveram um intervalo de seguimento no mínimo equivalente entre cirurgia oncológica e primeira sessão de

lipofilling dos seus respectivos casos (Figura 1). Nenhum dos grupos poderia apresentar um evento de recidiva durante este período. Caso apresentasse, a paciente seria excluída da análise.

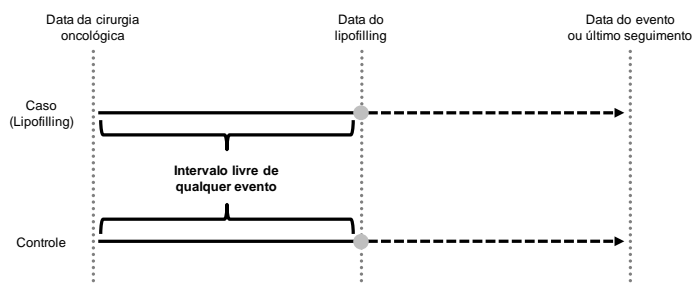


Figura 1. Desenho de estudo de coorte pareada.

O desfecho primário foi a comparação de taxas de recidiva locorregional entre os grupos exposto e não-exposto à lipoenxertia. Os desfechos secundários foram recidiva local, recidiva sistêmica, sobrevida livre de doença, e sobrevida global. Recidiva locorregional foi definido como o intervalo entre a data de base e a recidiva tumoral ipsilateral em mama, parede torácica, linfonodos supra-, e/ou infra-claviculares, axilares, ou em cadeia mamária interna. Em relação aos desfechos secundários, recidiva local foi definido como o intervalo entre a data de base e a recidiva tumoral ipsilateral em mama ou em parede torácica, sobrevida livre de doença foi definido como o intervalo entre a data de base e a ocorrência de qualquer primeiro evento de recidiva – local, locorregional, ou à distância, desenvolvimento de um segundo câncer de mama primário, câncer de mama contralateral, ou morte por qualquer causa. Sobrevida global foi definida como o intervalo entre a data de base e morte por qualquer causa. Caso nenhum dos eventos acima descritos tivesse ocorrido, a coleta de dados foi censurada na data de último seguimento. Caso alguma paciente submetida à lipoenxertia tenha desenvolvido qualquer evento de recidiva descrito acima, o intervalo entre a data de base e o evento de recidiva foi estabelecido com início a partir da primeira sessão de lipoenxertia. Ademais, foram

realizadas análises adicionais avaliando se o número de sessões de lipoenxertia e o tipo de cirurgia oncológica realizada apresentou impacto sobre o risco de recidiva locorregional.

Todas as pacientes realizaram consultas de seguimento ambulatorial de rotina. Em pacientes livres de qualquer evento de recidiva, consultas ambulatoriais foram realizadas a cada seis meses nos primeiros cinco anos e anualmente após esse período. Mamografias de controle foram realizadas anualmente, apenas na mama remanescente se a paciente foi submetida à mastectomia, iniciando a partir de um intervalo mínimo de seis meses após tratamento cirúrgico ou radioterapia. Caso houvesse suspeita clínica de recidiva, anormalidades no exame físico ou em mamografia, investigação diagnóstica foi realizada.

Para se assegurar um desenho adequado de pesquisa observacional e também relato adequado dos resultados obtidos, este estudo seguiu as recomendações da iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).³⁶

Análise estatística

Para a análise descritiva de variáveis categóricas, frequência e porcentagem foram calculadas. Para a comparação de variáveis categorias por grupos, o teste qui-quadrado foi utilizado. Se necessário, o teste exato de Fisher foi utilizado. A distribuição normal das variáveis contínuas foi inicialmente avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk para o grupo lipofilling, e teste de Kolgomorov-Smirnov para o grupo controle. Se uma distribuição não-normal fosse observada, para a análise descritiva, mediana e intervalo interquartil foram calculados, e para a comparação de variáveis entre os grupos, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado. No caso de distribuição normal das variáveis contínuas, média e desvio padrão foram calculados, e para a comparação de variáveis entre os grupos, o teste t de Student foi utilizado. Curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e

comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de log-rank. Para a análise de interação entre tipo de cirurgia oncológica e lipoenxertia, em relação a risco de recidiva locorregional, o modelo linear generalizado foi utilizado. Um nível de significância de 5% (p-valor < 0,05) foi estabelecido. Análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS versão 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Na primeira etapa, todas as pacientes submetidas à lipoenxertia no Hospital de Câncer de Barretos foram identificadas. Entre agosto de 2007 e junho de 2016, foram identificadas 54 pacientes, e 10 delas foram excluídas pelas seguintes razões: três sem diagnóstico de câncer de mama, duas com recidiva local antes da lipoenxertia, e cinco com metástase à distância anteriormente à lipoenxertia. Também houve duas pacientes no grupo lipofilling que foram excluídas da análise devido ausência de controles adequados. Dessa forma, para a análise estatística e apresentação de resultados, dados de 168 pacientes foram utilizados – 42 submetidas à lipoenxertia e 126 pacientes controles (Figura 2).

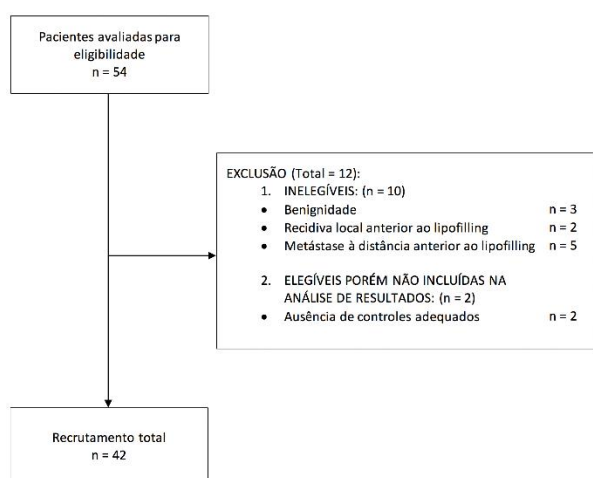


Figura 2. Diagrama de fluxo das pacientes selecionados do grupo submetido à lipoenxertia.

As variáveis pareadas são apresentadas na Tabela 1. Outras variáveis não-pareadas são apresentadas nas Tabelas 2 a 4, avaliando características anatomopatológicas, tratamentos complementares, e intervalos de seguimento, respectivamente. Homogeneidade de características de base foi identificada entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significantes na distribuição de variáveis. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com câncer de mama inicial, nos estádios clínicos I e II representando 76,2% (32/42) das pacientes do grupo lipofilling e 80,1% (101/126) do grupo controle.

Tabela 1. Características das pacientes e tumores: variáveis pareadas.

	Lipofilling (%)	Controle (%)	p-valor
Número de pacientes	42	126	
Idade média na cirurgia oncológica ± DP (anos)	45 ± 9	46 ± 8	0,383
Idade média no tempo base ± DP (anos)	50 ± 9	52 ± 9	0,203
Mediana de intervalo entre cirurgia oncológica e lipofilling (IIQ) (meses)	51 (32 – 74)	51 (32 – 74)	1,000
Ano da cirurgia oncológica			0,811
2000-2004	12 (28,6)	31 (24,6)	
2005-2009	22 (52,4)	66 (52,4)	
2010-2014	8 (19,0)	29 (23,0)	
Tipo de cirurgia oncológica			
Quadrantectomia	22 (52,4)	66 (52,4)	1,000
Mastectomia	20 (47,6)	60 (47,6)	
Tipo histológico			
CDIS	1 (2,4)	3 (2,4)	1,000*
CDI	39 (92,9)	117 (92,9)	
CLI	2 (4,8)	6 (4,8)	
Receptor Hormonal			
Negativo	14 (32,3)	42 (32,3)	1,000
Positivo†	28 (66,7)	84 (66,7)	

Abreviações: DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; CDIS, carcinoma ductal in situ; CDI, carcinoma ductal invasivo; CLI, carcinoma lobular invasivo.

* Calculado pelo teste exato de Fisher.

† Positividade para expressão de receptores de estrogênio e/ou progesterona.

Tabela 2. Variáveis não pareadas.

	Lipofilling (%)	Controle (%)	p-valor
Número de pacientes	42	126	
Grau nuclear [†]			
1	2 (4,8)	5 (4,0)	0,799*
2	14 (33,3)	33 (26,2)	
3	8 (42,9)	30 (23,8)	
Desconhecido	18 (42,9)	58 (46,0)	
Grau histológico [†]			
1	5 (11,9)	12 (9,5)	0,377*
2	21 (50,0)	70 (55,6)	
3	11 (26,2)	38 (30,2)	
Desconhecido	5 (11,9)	6 (4,8)	
Receptor de estrogênio			
Negativo	15 (35,7)	52 (41,3)	0,524
Positivo	27 (64,3)	74 (58,7)	
Receptor de progesterona [†]			
Negativo	18 (42,9)	56 (44,8)	0,826
positivo	24 (57,1)	69 (55,2)	
Status Her2 [†]			
Negativo (0/1+)	28 (66,7)	78 (62,4)	0,548
Duvidoso (2+/3+)	5 (11,9)	24 (19,2)	
Positivo (3+/3+)	9 (21,4)	23 (18,4)	
Ki-67 [†]			
<14%	2 (4,8)	6 (4,8)	1,000*
≥14%	6 (14,3)	17 (13,5)	
Desconhecido	34 (81,0)	103 (81,7)	
Estadiamento clínico			
0	1 (2,4)	5 (4,0)	0,818*
I	11 (26,2)	42 (33,3)	
II	21 (50,0)	61 (48,4)	
III	9 (21,4)	20 (15,9)	
Tamanho tumoral			
Tis	1 (2,4)	3 (2,4)	0,974*
T1	12 (28,6)	39 (31,0)	
T2	20 (47,6)	56 (44,4)	
T3	5 (11,9)	18 (14,3)	
T4	4 (9,5)	10 (7,9)	
Comprometimento linfonodal (patológico) [‡]			
pN0	27 (65,9)	86 (68,3)	0,851*
pN1	12 (29,3)	35 (27,8)	
pN2-pN3	2 (4,9)	5 (4,0)	

* Teste exato de Fisher.

[†] Falta informações sobre algumas pacientes: Grau nuclear (18 (41,9%) casos e 58 (45,0%) controles), Grau histológico (5 (11,6%) casos e 6 (4,7%) controles), receptor de progesterona (1 (0,8%) controle), status HER-2 (1 (0,8%) controle), ki-67 (35 (81,4%) casos e 106 (82,2%) controles).

[‡] Uma paciente com diagnóstico de carcinoma ductal in situ, do grupo de casos sem abordagem axilar.

Tabela 3. Tratamentos complementares: variáveis não pareadas.

	Lipofilling (%)	Controle (%)	p-valor
Número de pacientes	42	126	
Quimioterapia			
Não	5 (11,9)	12 (9,5)	0,768*
Sim	37 (88,1)	114 (90,5)	
Quimioterapia neoadjuvante			
Não	35 (83,3)	107 (84,9)	0,805
Sim	7 (16,7)	19 (15,1)	
Quimioterapia adjuvante			
Não	10 (23,8)	28 (22,2)	0,831
Sim	32 (76,2)	98 (77,8)	
Radioterapia			
Não	4 (9,5)	5 (4,0)	0,230*
Sim	38 (90,5)	121 (96,0)	
Trastuzumabe			
Não	40 (95,2)	124 (98,4)	0,260*
Sim	2 (4,8)	2 (1,6)	
Endocrinoterapia			
Não	15 (35,7)	43 (34,1)	0,851
Sim	27 (64,3)	83 (65,9)	
Tamoxifeno			
Não	16 (38,1)	51 (40,5)	0,785
Sim	26 (61,9)	75 (59,5)	
Anastrozol			
Não	39 (92,9)	111 (88,1)	0,566*
Sim	3 (7,1)	15 (11,9)	

*Teste exato de Fisher.

Tabela 4. Seguimento.

	Lipofilling	Controle	p-valor
Número de pacientes	42	126	
Seguimento			
Tempo médio total de seguimento \pm DP (meses)	122 \pm 43	121 \pm 38	0,880
Mediana de intervalo entre cirurgia oncológica e lipofilling (IIQ) (meses)	51 (32 – 74)	51 (32 – 74)	1,000
Tempo médio entre lipofilling e último seguimento ou óbito \pm DP (meses)	65 \pm 35	65 \pm 35	0,930

Abreviações: DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil.

A avaliação do status HER-2 pela imunohistoquímica se iniciou antes da introdução da terapia-alvo anti-HER-2 na instituição em 2010. A positividade do status HER-2 foi identificada por teste imunohistoquímico em nove pacientes do grupo lipofilling (21,4%) e 23 controles (18,4%). No entanto, apenas duas pacientes no grupo lipofilling (4,8%) e dois controles (1,6%) receberam tratamento com trastuzumabe, uma vez que a maioria das pacientes diagnosticadas com câncer de mama com positividade para HER-2 ocorreu antes de 2010.

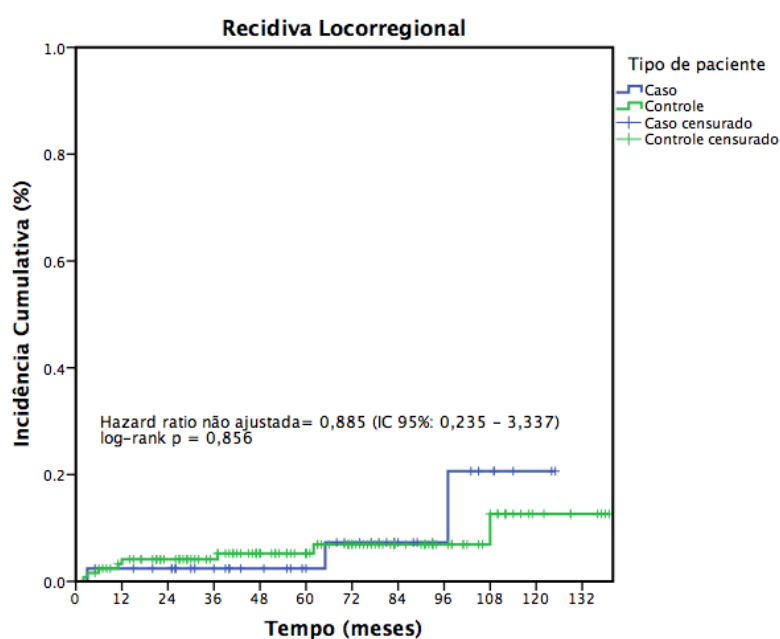
Neste estudo, pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante tiveram doença localmente avançada (estádio clínico IIIA-IIIC), exceto duas pacientes no grupo controle, que tiveram estágio clínico IIA (cT2m cN0) e IIB (cT2 cN1). Ambas foram submetidas à mastectomia após quimioterapia neoadjuvante. A paciente do grupo controle foi um controle pareado da paciente submetida à cirurgia conservadora de mama do grupo lipofilling.

Dados de desfechos de sobrevida são apresentados na Tabela 5, Figuras 3 e 4, e Figuras S1-S3 no apêndice suplementar. Não houve diferenças estatisticamente significantes em qualquer dos desfechos analisados num intervalo médio de seguimento de 5,4 anos. Incidências cumulativas de recidiva locorregional foram 7,1% para o grupo lipofilling e 5,6% para o grupo controle ($p = 0,705$). Recidiva locorregional foi de 7,1% para o grupo lipofilling e 6,3% para o grupo controle ($p = 0,856$), e recidiva sistêmica foi de 14,3% e 7,9%, respectivamente ($p = 0,238$). Houve apenas uma paciente entre os controles que apresentou recidiva regional, e nenhuma paciente no grupo lipofilling – sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Taxas de sobrevida livre de doença foram de 78,6% no grupo lipofilling e 81,0% no grupo controle ($p = 0,837$) e sobrevida global foi de 85,7% e 82,9%, respectivamente ($p = 0,181$). Outros eventos observados foram apresentados na tabela 5. Exceto por um controle que evoluiu a óbito devido adenocarcinoma de cólon, todas as outras causas de mortalidade estiveram associadas ao câncer de mama em ambos os grupos.

Tabela 5. Eventos observados durante seguimento.

	Casos (%)	Controles (%)	p (log-rank)
Número de pacientes	42	126	
Recidiva local*	3 (7,1)	7 (5,6)	0,705
Recidiva locorregional*	3 (7,1)	8 (6,3)	0,856
Metástase à distância*	6 (14,3)	10 (7,9)	0,238
Câncer de mama contralateral*	3 (7,1)	7 (5,6)	0,738
Outro câncer primário*†	0 (0)	4 (3,2)	0,243
Óbito como primeiro evento	0 (0)	0 (0)	1
Qualquer primeiro evento	9 (21,4)	24 (19,0)	0,837
Total de óbitos	6 (14,3)	9 (7,1)	0,181

*2 casos com recidivas local e contralateral simultaneamente, sendo que um deles apresentou metástase à distância (óssea) posteriormente; 1 controle com recidiva local e, posteriormente, câncer de mama contralateral; 1 controle com recidivas regional e à distância (pulmonar), simultaneamente; 1 controle com câncer de mama contralateral e metástase à distância (óssea), simultaneamente; 1 controle com outro câncer primário não-câncer de mama (endométrio) e, posteriormente, recidiva local.

**Figura 3.** Recidiva locorregional.

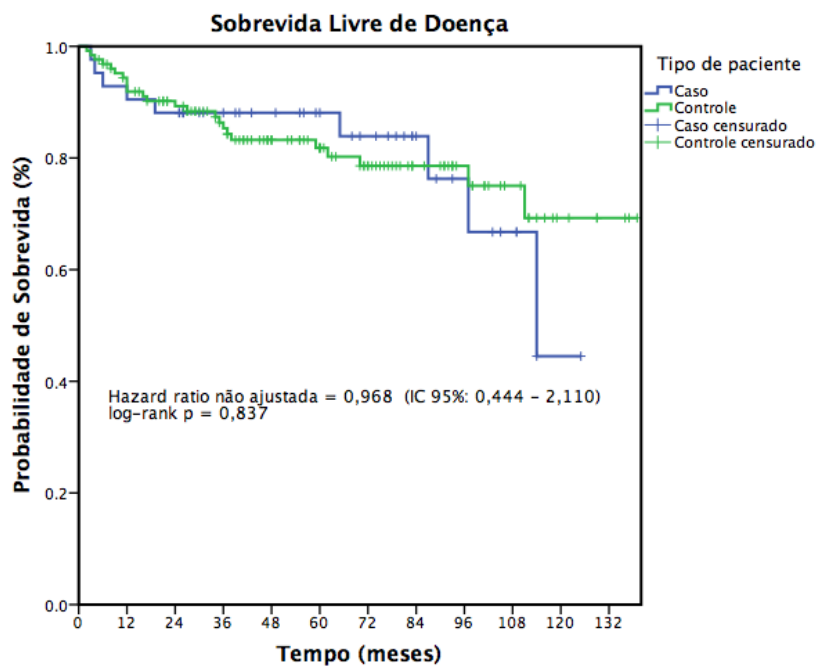


Figura 4. Sobrevida livre de doença.

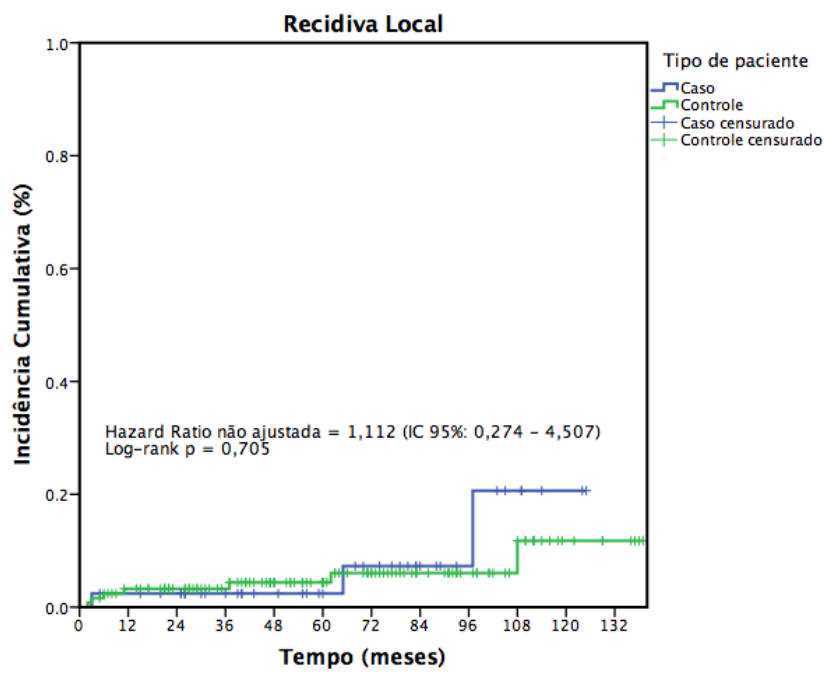


Figura S1. Recidiva local.

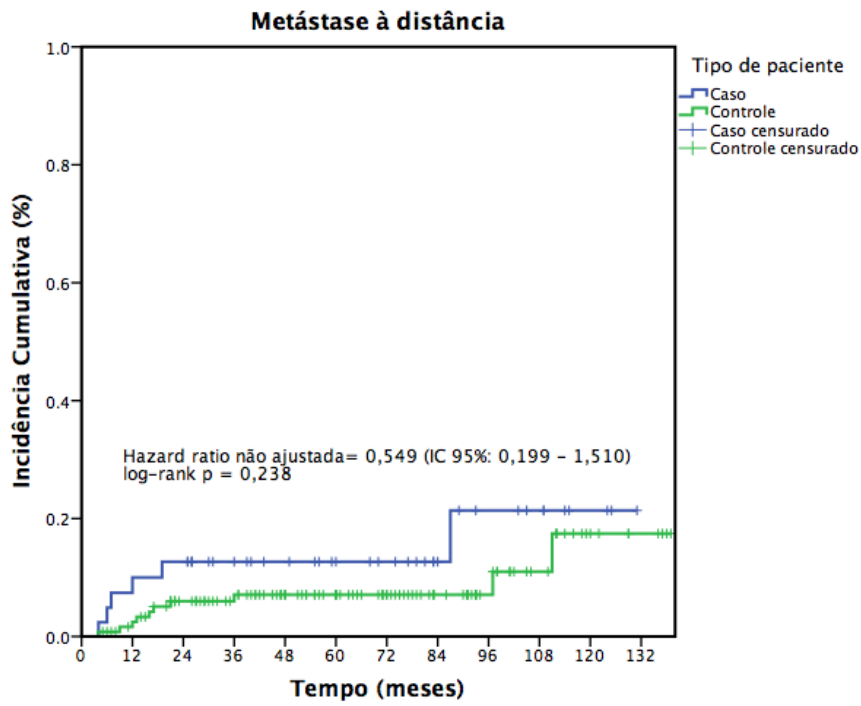


Figura S2. Recidiva sistêmica.

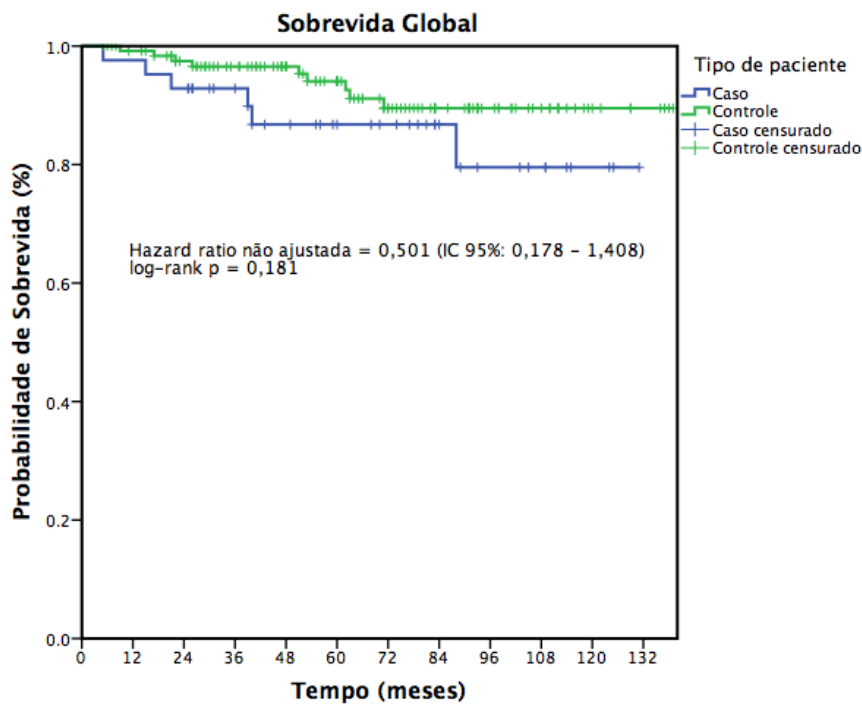


Fig. S3. Sobrevida global.

A comparação de recidiva locorregional pelo número de sessões de lipofilling é apresentado na Tabela 6. Para esta análise, duas categorias foram estabelecidas: uma sessão de lipoenxertia (n = 30) ou ≥ 2 sessões (n = 42). Não houve diferença estatisticamente significativa em risco de recidiva locorregional pelo número de sessões de lipoenxertia realizadas ($p = 1,00$). Dados de análise de interação entre tipo de cirurgia oncológica e grupos submetidos ou não à lipoenxertia são apresentados na Tabela 7. Não houve interação significativa entre tipo de cirurgia oncológica e risco de recidiva locorregional ($p = 0,781$).

Tabela 6. Recidiva locorregional pelo número de sessões de lipoenxertia.

	Recidiva locorregional		P-valor
	Não (%)	Sim (%)	
Número de pacientes	39	3	
Número de sessões de lipoenxertia			1,000
1	28 (93,3)	2 (6,7)	
≥ 2	11 (91,7)	1 (8,3)	

Calculated by Fisher's exact test.

Tabela 7. Recidiva locorregional por grupo vs. tipo de cirurgia oncológica.

	Lipofilling		Controle		P-valor		
	Recidiva locorregional		Recidiva locorregional		Tipo de cirurgia	Lipofilling	Interação
	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)			
Tipo de cirurgia							
CCS	20 (90,9)	2 (9,1)	60 (90,9)	6 (9,1)	0.261	0.781	0.781
Mastectomia	19 (95)	1 (5)	58 (96,7)	2 (3,3)			
N pacientes	39 (92,9)	3 (7,1)	118 (93,7)	8 (6,3)			

Abreviações: CCS, cirurgia conservadora de mama.

Discussão

Em concordância com os estudos clínicos anteriores, não houve diferenças significativas nas taxas de recidivas local, locorregional, e à distância. Em ambos os grupos, a maioria das pacientes tiveram tumores com positividade de expressão de receptores de estrógeno, o que também foi observado na maioria das coortes prévias, um perfil que apresenta

risco significativo de recorrência tardia, tanto locorregional, quanto à distância.^{37,38} Para uma evidência mais confiável sobre a segurança oncológica do procedimento, um período de seguimento mais longo é esperado após a lipoenxertia para avaliar se o procedimento apresenta associação com o risco de recidiva. No entanto, a maioria das coortes pareadas tiveram um intervalo de seguimento relativamente curto após a lipoenxertia – em torno de dois a três anos.^{15,27,29,31,33} Este presente estudo apresentou um dos intervalos de seguimento mais longos após a lipoenxertia (65 meses para ambos os grupos – Tabela 8), e pelo nosso conhecimento, apenas outros dois tiveram um seguimento mínimo de pelo menos cinco anos.^{26,28}

Uma única coorte pareada – incluindo apenas pacientes diagnosticados com carcinoma *in situ* – identificou desfecho desfavorável à segurança oncológica.³¹ Risco significativamente maior de recidiva local foi observada após um intervalo médio de seguimento de 38 e 42 meses da data de base, respectivamente, para os grupos lipofilling e controle (incidência cumulativa de recidiva local em cinco anos de 18% e 3%, $p = 0,02$). Em análise de subgrupos, o enxerto autólogo de gordura esteve associado a maior risco de recidiva local em tumores de alto grau, mulheres < 50 anos, quadrantectomia e $ki-67 \geq 14\%$. Num estudo posterior – avaliando outra série de pacientes – Petit et al., 2017³² destacaram que a série anterior não mais apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos após um intervalo mais longo de seguimento. Portanto, não há mais coortes pareadas apresentando resultados desfavoráveis à segurança oncológica do procedimento. Apesar de os dados atualizados não terem sido publicados até o momento, isso fortalece a hipótese de que um intervalo de seguimento de cerca de três anos após a lipoenxertia ainda possa ser um prazo curto para se avaliar sobre a segurança oncológica do procedimento, o que inclui a maioria dos estudos publicados. No presente estudo, houve apenas um caso e três respectivos controles pareados diagnosticados com carcinoma ductal *in situ*. Dessa forma, uma análise adequada avaliando esse subtipo histológico não foi possível.

Nosso estudo apresentou as taxas relativas de recidiva mais altas entre as coortes, o que seria esperado, devido ao longo período de seguimento. Entretanto, se a taxa de incidência for analisada em porcentagem por ano, taxas similares de recidiva são observadas em comparação com as coortes anteriores (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre estudos de coorte.

Referência	Número de pacientes		Intervalo A-B (meses)	Intervalo B-C (meses)		Recidiva locorregional		Recidiva sistêmica	
	L	C		L	C	L	C	L	C
	Este estudo	42	126	56	65	65	3	8	6
						7,1%*	6,3%*	14,3%*	7,9%*
						1,31%†	1,17%†	2,63%†	1,46%†
Krastev et. al, 2019 ²⁰	287	300	51.6	60	52.8	8	11	22	21
						2,8%*	3,7%*	7,7%*	7,0%*
						0,53%†	0,83%†	1,46%†	1,58%†
Petit et. al, 2017 ¹⁷	322	322	?	58	53	17	22	14	15
						5,3%*	6,8%*	4,3%*	4,7%*
						1,09%†	1,54%†	0,89%†	1,05%†
Silva-Vergara et. al, 2017 ²¹	205	410	48.3	40.4	38.5	7	16	7	15
						3,4%*	3,9%*	4,3%*	4,5%*
						1,01%†	1,21%†	1,01%†	1,14%†
Fertsch et. al, 2017 ²³	100	100	40.5	32	31	5	2	2	9
						5,0%*	2,0%*	2,0%*	9,0%*
						1,87%†	0,77%†	0,75%†	3,48%†
Gale et. al, 2015 ¹¹	211	422	54	32	34	4	8	7	11
						1,9%*	1,9%*	3,32%*	2,6%*
						0,71%†	0,66%†	1,24%†	0,91%†
Petit et. al, 2013 ³⁶	59	118	25	38	42	6	3	-	-
						10,2%*	2,5%*	-	-
						3,21%†	0,72%†	-	-
Petit et. al, 2012 ¹⁴	321	642	31	25	26	13	28	13	27
						4,05%*	3,73%*	4,05%*	4,21%*
						1,94%†	2,01%†	1,49%†	1,94%†

Abreviações: L, grupo lipofilling; C, grupo controle.

*% durante intervalo B-C.

†% incidência por ano de seguimento.

Uma das limitações de nosso estudo é a natureza retrospectiva. Por outro lado, essa forma de análise facilita a metodologia de pareamento. Um estudo prospectivo pareado por cinco variáveis seria difícil de ser realizado. Por exemplo, se um controle apresentasse qualquer evento de recidiva antes da data de base, seria excluído, e como consequência, o respectivo caso e os demais controles teriam que ser excluídos também, a não ser que um maior número de potenciais pacientes controles fossem recrutadas para cada caso. Outra limitação foi o pequeno tamanho amostral. Não atingimos o tamanho amostral pré-especificado. Apesar da ausência de diferenças significativas de taxas de recidivas entre os grupos, nosso estudo não apresentou poder estatístico o suficiente para se assegurar da associação ou não entre lipoenxertia e risco de recidiva de doença. Entretanto, realizamos esforços de coletar dados de todas as pacientes consecutivas que realizaram a lipoenxertia na instituição, desde o primeiro procedimento (agosto de 2007) até junho de 2016, definido como data limite para a primeira sessão de lipoenxertia, permitindo assim um intervalo mínimo de seguimento de pelo menos dois anos após a lipoenxertia (data limite para inclusão de dados de seguimento estabelecido como agosto de 2018). Nesse período, todas as pacientes do grupo lipofilling foram avaliadas de modo consecutivo, reduzindo o risco de viés de seleção. Além disso, para reduzir o potencial de erro aleatório sobre o pequeno tamanho amostral, foi decidido pela seleção de controles numa taxa de 1:3.

As duas maiores limitações das coortes pareadas – incluindo nosso estudo – foram o intervalo de seguimento relativamente curto após a lipoenxertia e pequeno tamanho amostral. Ademais, a maioria das coortes incluiu principalmente pacientes com câncer de mama inicial e com positividade de receptores de estrógeno, características sabidamente associadas com um risco substancial de recidiva tardia.³⁸ Uma vez que as coortes apresentam natureza retrospectiva, uma alternativa para aumentar a confiabilidade dos seus desfechos seria a realização de uma atualização das análises com intervalo mais longo de seguimento. Algumas

coortes com metodologia rigorosa e similar às anteriores realizadas em instituições únicas com intervalo médio de seguimento de aproximadamente cinco anos foram publicadas nos últimos anos.^{26,28} Entretanto, se analisadas individualmente, apresentam amostras de tamanho limitado sem poder estatístico o suficiente para a retirada de conclusões seguras sobre o tema. Apesar da existência de uma revisão sistemática e metanálise com inclusão de todas as coortes pareadas publicadas até a data limite de busca de estudos,³⁴ a maioria delas apresentaram um intervalo médio de seguimento relativamente curto após a lipoenxertia^{3,15,27,29,33} e como novas coortes pareadas com intervalo longo de seguimento foram realizadas posteriormente,²⁶ uma seleção adequada de estudos por uma nova revisão sistemática – a qual poderia identificar mais estudos adequados – e uma análise quantitativa integrada de seus resultados poderia aumentar a confiabilidade no assunto, limitar possíveis vieses e erro aleatório de amostras pequenas, resultar em uma estimativa única com um maior poder estatístico para generalizar conclusões, e até mesmo aventar novas hipóteses por análise de subgrupos.

Conclusão

Apesar de algumas diferenças no delineamento das coortes pareadas, nenhum estudo clínico apresentou diferenças significativas nos desfechos de sobrevida. Através de um rigoroso estudo pareado com intervalo médio de seguimento de 65 meses após a lipoenxertia, nossos resultados fortalecem a literatura sobre a segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura como uma alternativa na reconstrução mamária de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico do câncer de mama, tanto após cirurgia conservadora de mama, quanto após mastectomia.

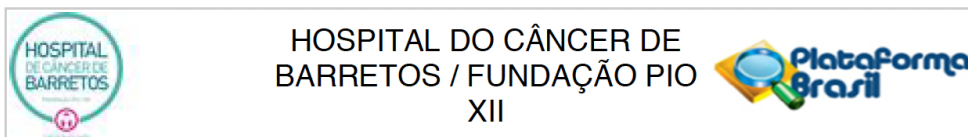
Referências bibliográficas

1. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(1):35-46.
2. Biazus JV, Falcão CC, Parizotto AC, et al. Immediate Reconstruction with Autologous fat Transfer Following Breast-Conserving Surgery. *Breast J.* 2015;21(3):268-275.
3. 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.
4. 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.
5. Stumpf CC, Biazus JV, Zucatto F, et al. Immediate reconstruction with autologous fat grafting: influence in breast cancer regional recurrence. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(2):179-186.
6. Laporta R, Longo B, Sorotos M, Pagnoni M, Santanelli di Pompeo F. Breast Reconstruction with Delayed Fat-Graft-Augmented DIEP Flap in Patients with Insufficient Donor-Site Volume. *Aesthetic Plast Surg.* 2015;39(3):339-349.
7. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(3):775-785; discussion 786-777.
8. van Turnhout AA, Fuchs S, Lisabeth-Broné K, Vriens-Nieuwenhuis EJC, van der Sluis WB. Surgical Outcome and Cosmetic Results of Autologous Fat Grafting After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of 222 Fat Grafting Sessions in 109 Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(6):1334-1341.
9. Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L. Fat grafting and breast reconstruction with implant: another option for irradiated breast cancer patients. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(2):317-329.
10. Bennett KG, Qi J, Kim HM, et al. Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg.* 2017;152(10):944-950.
11. Juhl AA, Karlsson P, Damsgaard TE. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(9):1192-1202.
12. Coleman SR. Hand rejuvenation with structural fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(7):1731-1744; discussion 1745-1737.
13. Kokai LE, Traktuev DO, Zhang L, et al. Adipose Stem Cell Function Maintained with Age: An Intra-Subject Study of Long-Term Cryopreserved Cells. *Aesthet Surg J.* 2017;37(4):454-463.
14. Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, et al. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget.* 2014;5(3):613-633.
15. 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.

16. Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4521-4528.
17. 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.
18. Cohen O, Lam G, Karp N, Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(3):382e-392e.
19. Mestak O, Hromadkova V, Fajfrova M, Molitor M, Mestak J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):776-781.
20. Pinell-White XA, Etra J, Newell M, Tuscano D, Shin K, Losken A. Radiographic Implications of Fat Grafting to the Reconstructed Breast. *Breast J.* 2015;21(5):520-525.
21. Kim HY, Jung BK, Lew DH, Lee DW. Autologous Fat Graft in the Reconstructed Breast: Fat Absorption Rate and Safety based on Sonographic Identification. *Arch Plast Surg.* 2014;41(6):740-747.
22. Seth AK, Hirsch EM, Kim JY, Fine NA. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5):984-990.
23. Myckatyn TM, Wagner IJ, Mehrara BJ, et al. Cancer Risk after Fat Transfer: A Multicenter Case-Cohort Study. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):11-18.
24. Calabrese C, Kothari A, Badylak S, et al. Oncological safety of stromal vascular fraction enriched fat grafting in two-stage breast reconstruction after nipple sparing mastectomy: long-term results of a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(15):4768-4777.
25. Gutowski KA, Force AFGT. 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.
26. Stumpf CC, Zucatto Â, Cavalheiro JAC, et al. Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2020.
27. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(3):582-588.
28. 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.
29. Fertsch S, Hagouan M, Munder B, et al. Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling-a matched cohort study with 200 patients. *Gland Surg.* 2017;6(4):315-323.
30. Krastev TK, Alshaikh GAH, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst R. Efficacy of autologous fat transfer for the correction of contour deformities in the breast: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(10):1392-1409.
31. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1479-1484.
32. 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.

33. 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.
34. 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. *Br J Surg.* 2018;105(9):1082-1097.
35. Perez-Cano R, Vranckx JJ, Lasso JM, et al. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(5):382-389.
36. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297.
37. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927-935.
38. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-1846.

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa de Barretos.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos efeitos do lipofilling após tratamento cirúrgico do câncer de mama

Pesquisador: Angelo Gustavo Zucca Matthes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91388018.3.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

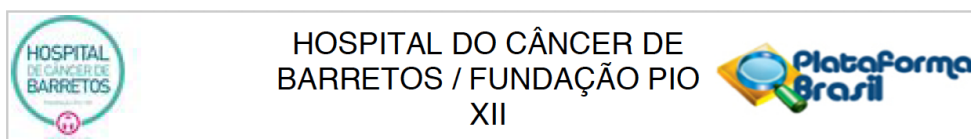
Número do Parecer: 2.742.053

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

O uso do enxerto autólogo de gordura é uma modalidade cada vez mais popular no remodelamento do contorno mamário, afim de possibilitar melhor resultado estético, no cenário após tratamento cirúrgico oncológico, em correções de defeitos pós-cirurgia conservadora de mama e reconstruções pós-mastectomias.(1-7)Apresenta diversas vantagens, incluindo: baixas taxas de complicações; o enxerto é autólogo, apresentando disponibilidade imediata de sítio doador para transferência ao sítio receptor; trauma mínimo, com baixa morbidade tanto do sítio doador, quanto do sítio receptor; cicatriz mínima; procedimento cirúrgico simples; baixo custo e pode ser realizado de forma ambulatorial.(5, 7, 8)Para a realização do procedimento, primeiramente, seleciona-se a melhor localização com excesso de tecido adiposo para extração, que pode ser obtido, por exemplo, do abdome, flancos, porção lateral ou medial das coxas. Antes da extração do tecido, o sítio doador deve ser preparado pela administração de uma solução tumescente, contendo solução salina associada ou não a anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, ou ropivacaína). Essa preparação relaciona-se com maior viabilidade celular do enxerto obtido, redução de dor local, menor perda sanguínea, além de facilitar a extração da gordura, comparada à extração sem solução tumescente.(5)A coleta pode ser realizada por 3 métodos diferentes com cânulas de lipoaspiração: aspiração manual por seringa, lipectomia assistida por sucção, e lipectomia assistida por ultrassonografia. Não há diferenças significativas

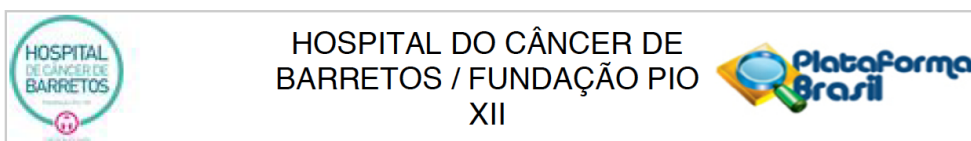
Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

entre as técnicas, quanto ao volume e viabilidade do tecido extraído. O material obtido pode ser preparado para transferência ao sítio receptor por diversos métodos: centrifugação, sedimentação, lavagem e filtração. Até o momento, não se pode afirmar que uma técnica é superior a outra. A centrifugação permite a separação do material coletado em camadas, sendo que a camada superficial contendo óleo é desprezada, e as camadas intermediária e inferior podem ser injetadas.(5)Pela técnica de Coleman, a injeção do material no sítio receptor é feita com seringa de Luer-Lok conectada a uma cânula calibrosa de 17-gauge. A injeção do material deve ser realizada lentamente, a uma velocidade de 0,5 a 1 mL/segundo, e apenas durante o movimento de extração da cânula, permitindo que a gordura injetada se acomode de maneira natural nos planos de tecido. Maiores velocidades de injeção resultam em lesão celular pela mudança de direção do material injetado, maior deposição de colágeno e infiltração de células do sistema imune.(5)O tecido adiposo coletado inicialmente, é composto por adipócitos, células-tronco adiposas, pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais vasculares, e uma variedade de células do sistema imune. Dentre essas, as células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDTAs) são abundantes e facilmente obtidas. Representam cerca de 10% da população de células do tecido adiposo. Estimulam a regeneração de tecidos lesados, pelo desenvolvimento de um novo microambiente, por meio de liberação de citocinas (“adipocinas”), quimiocinas, hormônios e fatores de crescimento. A transferência dessas células para um sítio prévio de câncer poderia estimular a ativação de células cancerígenas adjacentes em estado de latência, ou também criar um ambiente favorável ao desenvolvimento de um novo câncer.(9, 10)Pacientes submetidas a cirurgias conservadoras de mama representam um subgrupo com maior preocupação sobre o risco de recidiva locorregional, pela maior possibilidade de apresentarem células cancerígenas em estado de latência no leito cirúrgico.(8)Estudos experimentais, in vivo e in vitro, mostram que determinadas linhagens de células mamárias cancerígenas, quando combinadas com CTDTAs de doadores humanos, podem se integrar ao estroma tumoral exacerbando a tumorigênese e progressão tumoral das células cancerígenas, estimulando o desenvolvimento de tumores maiores e mais vascularizados. No entanto, as CTDTAs não são tumorigênicas per se, pois não induzem à transformação neoplásica em células mamárias normais, in vivo.(9) Outro estudo com tecido adiposo de mamas com neoplasias malignas evidenciou maior expressão de genes anti-inflamatórios, em comparação com mamas sem neoplasias malignas. Entre esses genes, tem-se expressão aumentada de MARCO (receptor de macrófagos com estrutura colagenosa) e VSIG4 (v-set de imunoglobulina contendo domínio 4), relacionados à imunotolerância do tecido adiposo na presença de células cancerígenas, o que proporciona um microambiente favorável à tumorigênese.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



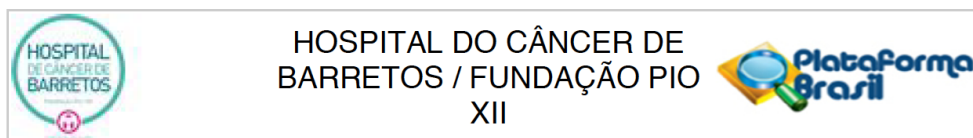
HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 2.742.053

Além disso, no tecido adiposo adjacente a neoplasias malignas, também identificou-se maior expressão de genes como SPP1 (osteopontina), RRM2 (subunidade M2 ribonucleotidase), MMP9 (metaloproteinase 9 da matriz) e fosfolipase A2, associados a maior atividade proliferativa celular, invasão e angiogênese.(11)Conseqüentemente, levanta-se a preocupação sobre a segurança oncológica do procedimento. Apesar de resultados de alguns estudos, in vitro e experimentais em animais, levantarem a questão sobre a segurança oncológica do procedimento, a maioria dos estudos clínicos apresentam resultados favoráveis à sua segurança pós-tratamento cirúrgico de câncer de mama.(1-3, 7, 12, 13) Apenas um estudo clínico, retrospectivo de caso-controle de Petit et. al (2012), resultou em aumento significativo do risco de recidiva locorregional após enxerto autólogo de gordura em pacientes com tratamento cirúrgico prévio para carcinoma ductal in situ.(4)Portanto, até o momento, nenhum consentimento informado pode ser aplicado a pacientes a serem submetidas ao lipofilling, para remodelamento mamário com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama, que garanta a segurança oncológica do procedimento.Existem outras preocupações com as complicações relacionadas ao procedimento. As mais comuns são a formação de cistos oleosos e calcificações relacionadas à esteatonecrose. Infecção não é uma complicação freqüente, tanto no sítio doador quanto no sítio receptor. (6, 14)As calcificações que se desenvolvem relacionadas ao procedimento apresentam morfologia em grãos de areia ou em casa de ovo, na maioria, facilmente distinguíveis de microcalcificações suspeitas à mamografia. No entanto, quando ocorre a formação de um grande número dessas calcificações, podem interferir com uma avaliação mais detalhada do parênquima mamário.(14)Justificativa: Observase a crescente popularidade do uso do procedimento nas cirurgias mamárias, tanto para procedimentos puramente estéticos quanto para correção de defeitos após cirurgias oncológicas, em cirurgias conservadoras de mama e em mastectomias. Isso é evidente pelo aumento de publicações abordando o assunto. Entretanto, a maioria direciona-se à abordagem técnica do procedimento, com poucos estudos focados na segurança oncológica. Além disso, a maioria desses trabalhos são séries de casos. Há poucos estudos com estabelecimento de grupo controle para comparação, o que dificulta a retirada de conclusões seguras.(7, 10)Com o objetivo de estabelecer critérios para realização de pesquisas relacionados ao enxerto autólogo de gordura, uma força-tarefa foi criada pela Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, em 2007. Dentre as principais perguntas a serem respondidas, além de discussão sobre as técnicas cirúrgicas mais adequadas e predição de resultados estéticos, uma das principais preocupações recai sobre o aspecto da segurança oncológica. Ainda há falta de informações para guiar a seleção adequada de pacientes, e oferecer uma recomendação sobre potenciais complicações e resultados.(15)Frente a

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo 1 - Ficha de coleta de dados



Continuação do Parecer: 2.742.053

isso, esta pesquisa busca responder: Em pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama, aquelas que são submetidas a enxerto autólogo de gordura para correção de defeitos mamários apresentam maior risco de recidiva locorregional do que aquelas que não realizaram o procedimento?

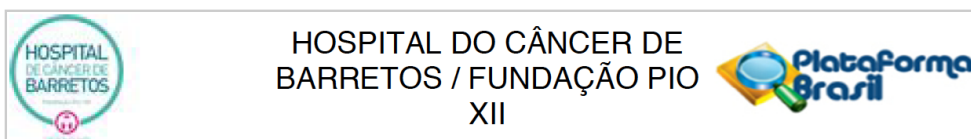
HIPÓTESE

Lipofilling não está relacionado ao aumento do risco de recidiva locorregional de câncer de mama, nas pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama, apresentando-se como modalidade adequada de correção de defeitos mamários para pacientes com tratamento cirúrgico oncológico prévio das mamas

METODOLOGIA PROPOSTA:

Estudo clínico de coorte retrospectivo, caso-controle, em único instituto. Inicialmente, busca na base de dados do sistema eletrônico do Hospital de Câncer de Barretos, de todas as pacientes que realizaram o procedimento de lipofilling, entre 01/01/2008 e 30/06/2016, pós-tratamento cirúrgico para câncer de mama, estádios clínicos 0, I, II, III, e, posteriormente coletados dados para análise por revisão de prontuários, através de ficha padronizada, com dados relacionados a características clínicas, patológicas, relacionadas ao tratamento oncológico e à condição relacionada à doença. A data limite para inclusão de dados de seguimento das pacientes se encerrará em 30/06/2018. Dados de pacientes que desenvolveram recidiva locorregional e/ou à distância continuarão a ser coletados para avaliação dos desfechos de sobrevida. Caso não ocorra evento de recidivas locorregional e/ ou à distância, a coleta de dados das pacientes será censurada a partir da última consulta de seguimento. Características a serem coletadas (PARA MAIORES INFORMAÇÕES/ DETALHAMENTOS SOBRE CARACTERÍSTICAS A SEREM COLETADAS, VIDE PROJETO DE PESQUISA ORIGINAL EM ANEXO): Idade; Tipo histológico do tumor; Grau: 1, 2, 3; Status de receptor de estrogênio e progesterona; Amplificação HER-2; Tamanho do tumor; Comprometimento linfonodal; Metástase à distância; Estadiamento: 0; I; IIA; IIB; IIIA; IIIB; IIIC; IV; Tratamento cirúrgico primário: Data da cirurgia; Lateralidade; Localidade do tumor mamário; Tipo de cirurgia oncoplástica; Tipo de abordagem axilar; Outros tratamentos oncológicos: Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante; Terapia-alvo com trastuzumabe; Radioterapia; Endocrinoterapia; Características do lipofilling: Número de sessões: Data da cirurgia; Volume total de gordura injetado (mL); Local do defeito a ser preenchido (mesmos descritores de localidade do tumor mamário); Tempo de seguimento (meses): Entre cirurgia primária e lipofilling; Após

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

lipofilling: Até ocorrência de primeiro evento (recidiva locorregional e/ou à distância) ou até última consulta de seguimento; Complicações pós-operatórias: Ausente; Seroma; Hematoma; Infecção; Cistos oleosos (identificados ao exame clínico ou à mamografia); Alterações identificadas à mamografia: esteatonecrose, outras alterações. Recidiva: Ausente, local, regional, à distância; Data de recidiva; Óbito: Data de óbito; Tempo decorrido desde cirurgia primária (meses); Tempo decorrido desde primeira sessão de lipofilling (meses); Tempo de seguimento: Entre cirurgia primária e lipofilling (meses); Após lipofilling (meses): Até ocorrência de primeiro evento (recidiva locorregional e/ou à distância); Ou até última consulta de seguimento. Posteriormente, será utilizado a base de dados do Hospital de Câncer de Barretos, para estabelecimento de um grupo controle, com pacientes previamente tratadas com cirurgia para câncer de mama e que não realizaram enxerto autólogo de gordura, para comparação sobre taxas de recidivas locorregional e à distância. A data limite para inclusão de dados de seguimento das pacientes se encerrará em 30/06/2018. Demais dados sobre complicações pósoperatórias serão avaliados de forma descritiva no grupo de pacientes submetidas ao lipofilling. Cada caso será pareado com 2 controles por características semelhantes: Mesma idade (dentro de um intervalo de 5 anos); Data de cirurgia; Tipo de cirurgia (quadrantectomia ou mastectomia); Tipo histológico (carcinoma ductal invasor, carcinoma lobular invasor, carcinoma ductal in situ); Estadiamento TNM; Status de receptores hormonais (positivo ou negativo); Status HER-2 (positivo ou negativo); Quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante (não, sim); Terapia-alvo com trastuzumabe (não, sim); Radioterapia (não, sim); Endocrinoterapia (não, sim). (PARA MAIORES INFORMAÇÕES/ DETALHAMENTOS SOBRE CARACTERÍSTICAS A SEREM COLETADAS, VIDE PROJETO DE PESQUISA ORIGINAL EM ANEXO)

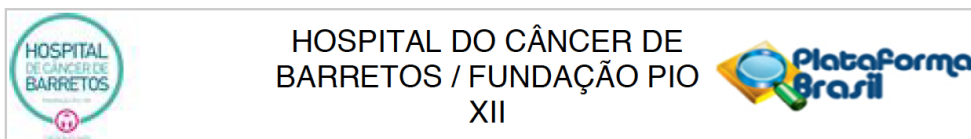
CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

- Mulheres com diagnóstico de câncer de mama (Carcinomas invasores e in situ);
- Estádios clínicos: 0, I, II, III;
- Avaliação pré-operatória mamária com exames de imagem (todas as pacientes com avaliação mamográfica, e demais exames radiológicos, como ultrassonografia, ressonância, mamografia com contraste, conforme necessário);
- Tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama: cirurgia conservadora ou mastectomia, associadas ou não a técnicas oncoplásticas;
- Se submetidas a lipoenxertia, apenas pacientes com tratamento cirúrgico oncológico prévio: cirurgia conservadora ou mastectomia, associadas ou não a técnicas de reconstrução mamária.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

- Ausência de diagnóstico de câncer de mama;
- Ausência de margens livres à ressecção tumoral

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

(presença de tumor residual após tratamento cirúrgico);• Cirurgias profiláticas redutoras de risco;• Impossibilidade clínica de realização de tratamento sistêmico adequado (quimioterapia, terapiaalvo, ou endocrinoterapia);• Impossibilidade de tratamento locorregional com radioterapia quando indicado;• Radioterapia de tórax previamente ao tratamento de câncer de mama;• Presença de recidiva (locorregional e/ou à distância) entre tratamento cirúrgico primário e lipofilling.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

Os dados serão analisados pelo software IBM SPSS Versão 20.0 para Mac. Para estatísticas descritivas sobre a casuística, serão avaliadas freqüências das características da paciente, do tumor, do tratamento, das recidivas locorregional e à distância, e das complicações imediatas e tardias. A fim de verificar a relação entre os eventos de recidivas locorregional e à distância com as características clínicas do paciente, patológicas, relacionadas ao tratamento oncológico e à condição relacionada à doença, poderão ser realizados o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, a depender da distribuição das freqüências da amostra. Posteriormente, as análises que apresentarem significância estatística abaixo de 0,20 nos testes univariados, serão integradas à regressão logística, de modo que a variável dependente será a presença ou ausência de recidiva. Neste ponto, será utilizado o nível de significância de 0,05. Com o intuito de analisar a sobrevida do paciente (global e livre de recidiva), utilizaremos curvas de Kaplan-Meier e teste de Log-rank. Posteriormente, os dados serão analisados por meio de regressão de Cox.

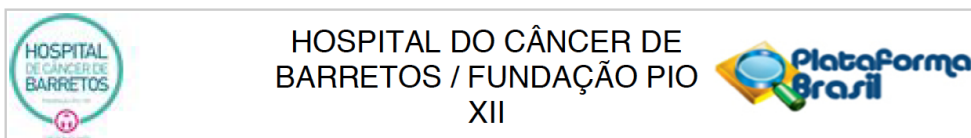
DESFECHO PRIMÁRIO:

Avaliar segurança oncológica do procedimento: comparação de taxas de recidiva locorregional entre pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama que realizaram e pacientes que não realizaram lipofilling para correções de defeitos mamários.

DESFECHO SECUNDÁRIO:

Avaliar segurança oncológica do procedimento: comparação de taxas de recidiva à distância entre pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama que realizaram e pacientes que não realizaram lipofilling para correções de defeitos mamários. Avaliar de forma descritiva, as taxas de complicações decorrentes do procedimento de lipofilling (apenas nas pacientes que realizaram o procedimento de lipofilling): hematoma; seroma; infecção de sítios doador ou receptor; formação de cistos oleosos e calcificações identificadas à mamografia no seguimento de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

pacientes que realizaram lipofilling

TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL: 225

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a segurança oncológica da realização do lipofilling para correção de defeitos mamários, nas pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar complicações imediatas e tardias decorrentes do lipofilling: formação de hematoma e seroma; infecção local do sítio doador ou receptor; identificação de cistos oleosos, esteatonecrose e microcalcificações identificadas nas imagens de mamografia no seguimento das pacientes que realizaram lipofilling (as imagens de mamografia avaliam o parênquima mamário e não existem imagens/ fotos que identificarão o paciente). Avaliar

se lipofilling está relacionado ao aumento do risco de recidiva à distância, nas pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

DE ACORDO COM O PESQUISADOR:

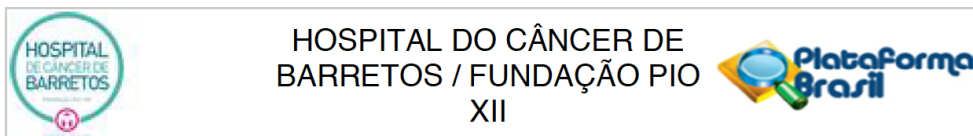
RISCOS

Solicita-se ao Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo e ainda representar riscos mínimos para os participantes, sendo estes inerentes à quebra acidental da confidencialidade dos dados, e por tratar-se de levantamento de dados junto a prontuários. Contudo, os pesquisadores se comprometem a

preservar a privacidade dos participantes de pesquisa, garantindo que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas, de maneira nenhuma identifiquem o participante da pesquisa. Sob o ponto de vista ético, o estudo confere risco mínimo, caracterizado pela quebra eventual de sigilo dos dados do paciente. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a

não divulgar esses dados e manter total sigilo

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

BENEFÍCIOS

O estudo não trará benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Contudo, os resultados obtidos poderão beneficiar futuros pacientes, visto ser mais uma opção adequada no remodelamento de imperfeições estéticas mamárias para pacientes com tratamento cirúrgico prévio para câncer de mama.

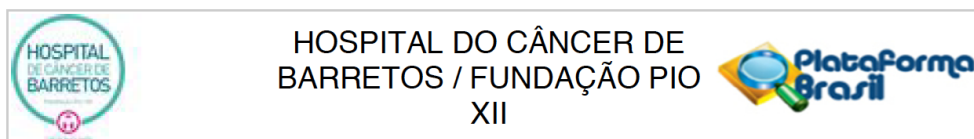
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo tipo coorte retrospectivo, caso-controle, em único instituto. Inicialmente, será feita busca na base de dados do sistema eletrônico do Hospital de Câncer de Barretos, de todas as pacientes que realizaram o procedimento de lipofilling, para correção de imperfeições estéticas mamárias, entre 01/01/2008 e 30/06/2016, pós-tratamento cirúrgico para câncer de mama, estádios clínicos 0, I, II, III, e, posteriormente serão coletados dados para análise por revisão de prontuários, através de ficha padronizada, com dados relacionados a características clínicas, patológicas, relacionadas ao tratamento e à condição relacionada à doença. A data limite para inclusão de dados de seguimento das pacientes se encerrará em 30/06/2018, ou seja, seguimento mínimo de 2 anos. Caso não ocorra evento de recidivas locorregional e/ ou à distância, a coleta de dados das pacientes será censurada a partir da última consulta de seguimento. Em seguida, será estabelecido um grupo controle, com pacientes previamente tratadas com cirurgia para câncer de mama e que não realizaram enxerto autólogo de gordura, para comparação das taxas de recidivas locorregional e à distância de câncer de mama. Demais dados sobre complicações pós-operatórias serão avaliados de forma descritiva no grupo de pacientes submetidas ao lipofilling. O plano amostral será de amostragem por conveniência, com informações de todos os pacientes que se submeteram ao procedimento de enxerto autólogo de gordura no período de 01/01/2008 a 30/06/2016, no Hospital de Câncer de Barretos, com data de encerramento de seguimento em 30/06/2018. A adoção deste plano e o período se justifica pela presença de poucos casos na instituição e pelo tempo esperado para ocorrência de recidiva locorregional, de maneira que o tamanho amostral e o tempo de seguimento após cirurgia oncológica primária, com realização ou não de lipofilling posteriormente, é adequado e será realizado conforme resultados de estudos prévios descritos na literatura. Desta forma, serão coletadas informações de 75 casos. Numa segunda etapa, os casos serão pareados por controles na proporção de 1:2, resultando em 150 controles. Assim, no total, serão coletadas informações de 225 pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Toda os termos foram devidamente apresentados.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Amor de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

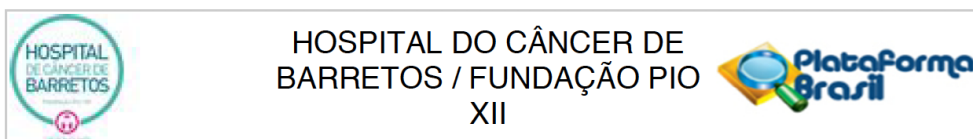
Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 28/12/2018
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1606/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1147028.pdf	10/06/2018 23:02:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.docx	10/06/2018 22:54:32	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Cadastro_Projeto_NAP.pdf	10/06/2018 19:31:41	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Mabin.pdf	10/06/2018 19:31:19	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Corresponsabilidade_Estudo_Pesquisador_Externo.pdf	07/06/2018 20:27:06	RICARDO TUKIAMA	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.742.053

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	07/06/2018 20:24:58	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Ciencia_Estudo.pdf	06/06/2018 19:57:47	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Responsabilidade_Pesquisador.pdf	06/06/2018 19:55:39	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Outros	Fonte_Financiamento.pdf	06/06/2018 19:54:50	RICARDO TUKIAMA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	06/06/2018 19:45:50	RICARDO TUKIAMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 28 de Junho de 2018

Assinado por:

**Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador)**

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

5 SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO

5.1 Periódico de publicação

O manuscrito foi submetido ao periódico *British Journal of Surgery*, ISSN 1365-2168, com WEBQUALIS A1, fator de impacto: 6,939.

5.2 Normas editoriais para os autores

Article Types

This Journal publishes several different article types. Please note that BJS does not publish case studies.

b) Reviews (including systematic reviews and meta-analyses)

Priority will be given to work that addresses a topic of current interest. All meta-analyses of randomized trials must adhere to the guidelines outlined in the [PRISMA statement](#), which is designed to improve manuscript quality. It is strongly recommended that the PRISMA statement is used in conjunction with the [PRISMA Explanation and Elaboration Document](#) and [PRISMA abstracts guidelines](#). The PRISMA for abstracts checklist gives authors a framework for condensing their systematic review and meta-analysis into the essentials for an abstract.

Authors must include a suitable PRISMA flow chart and checklist in their submission. The flow diagram depicts the flow of information through the different phases of a systematic review. A template of the PRISMA flow diagram and PRISMA checklist are available [here](#).

Other useful resources for authors of review articles include the article *Systematic reviews and meta-analysis for the surgeon scientist* by [Galandiuk and colleagues](#), and the [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#).

BJS will consider for publication Cochrane review articles that have been substantially shortened and re-written for a surgical audience. Such submissions must state this on the title page of the manuscript, and copies of the original article must be sent to the Editorial Office for consideration. You must be the author of the Cochrane review and must also apply for permission from the Cochrane Library—further information on how to do this is available in the [Cochrane Manual](#). These articles will be subject to the usual BJS peer-review process and will usually be published only if submitted within 6 months of publication of the Cochrane Review.

Manuscript Preparation: Format, Structure, and Style

BJS subscribes to the policy of uniform requirements for manuscripts; this facilitates resubmission of papers to journals without extensive recasting. Authors are advised to consult the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#). BJS accepts the criteria for authorship proposed in the [ICMJE](#) and subscribes to the [COPE guidelines](#) on good publication practice. These guidelines are summarized below.

a) Preferred file formats

File formats for text and tables are .doc, .docx or .rtf. Figures should be .jpeg, .jpg, .tiff or .eps. Please note: restricted file extensions include .bmp, .gif, .shs, .zip, .exe, .com, .vbs and .pdf.

If you wish to use LaTeX to write your paper, information on files and formatting can be found here: https://academic.oup.com/journals/pages/authors/preparing_your_manuscript.

b) Title page

On the title page please state:

1. the title of the article;
2. the name and initials of each author;
3. the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed;
4. the name, postal and e-mail addresses of the author responsible for correspondence and to whom requests for reprints should be addressed;
5. sources of funding for research and/or publication;
6. the category in which the manuscript is being submitted (original article, review, randomized clinical trial); and

7. whether the paper is based on a previous communication to a society or meeting (with full details).

c) Abstract

This must contain fewer than 250 words in a structured format.

- **Background:** state why the study was done, the main aim and the nature of the study (randomized clinical trial, retrospective review, experimental study, etc.).
- **Method:** describe patients, laboratory material and other methods used.
- **Results:** state the main findings, including important numerical values.
- **Conclusion:** state the main conclusions, highlighting controversial or unexpected observations.

For systematic reviews/meta-analysis and randomized controlled trials please see guidelines for abstracts as reported by [PRISMA](#) and [CONSORT](#).

d) Main text

The main text of the paper should have separate Introduction, Methods, Results and Discussion sections (these sections may not be applicable to all article types, for example, reviews). A short Acknowledgements paragraph may also be included. When quoting specific materials, equipment and proprietary drugs, the name and address of the manufacturer must be given in parentheses. Generic names should normally be used. Any data mentioned in the abstract or discussion must be presented in the results section of the main text.

e) Tables and Figures

Submit each figure as a separate file except compound figures, for example, 1a, 1b, 1c, etc., which should be supplied as a single file. Please ensure that figure legends are included in the main manuscript file, at the end of the text. Please do not present tables in landscape format and include a maximum of ten columns. Tables should not be split into different parts (a, b, c, etc.); they should either be merged, or split into completely separate tables. If tables are too large to be displayed in portrait format, please supply them as supplementary material and they will be available for download with the published article. Type each table on a separate page with a brief title. Supply artwork at the intended size for printing. Line drawings are acceptable as clear black on white graphics and must be high quality. Use hatchings, not tints. Figures

should be provided in .tiff, .jpeg, .jpg, or .eps format; .pdf, .doc, .ppt (or any Microsoft Office software format) will not be accepted. All figures must be supplied at the correct resolution:

- 1200 dpi (dots per inch) for black and white line art (simple bar graphs, etc.)
- 300 dpi for halftones (black and white photographs)
- 600 dpi for combination halftones (photographs that also contain line art such as labelling or thin lines)

and named Figure_1, Figure_2, etc.

Figures in colour are encouraged and will be printed at no cost to the author. Indicate the top of the illustration and a measure of magnification for photomicrographs. Include explanations of symbols and shading within the figure, use arrows to identify particular areas of interest. Survival curves must be accompanied by a table giving the actual numbers of patients involved and should be truncated when the numbers at risk are small; that is, when they are less than one-third of the starting figure. The preferred style for health-related quality of life measurements is presentation as [radar or spider plots](#), in preference to standard graphs. These plots can be created in Excel. Include in the legends to illustrations, and the footnotes to tables, brief but comprehensive explanations of all the information presented. Look at recent issues of the journal for examples of accepted layout.

g) Abbreviations

Avoid using abbreviations. Terms that are mentioned frequently may be abbreviated but only if this does not impair comprehension. Abbreviations must be used consistently and must be defined on first use.

h) Numbers and units

Provide absolute numbers always; percentages may be given in addition but never on their own (percentages are not acceptable for sample sizes less than 50). Use the decimal point, not a comma; for example 5.7. Use a space and not a comma after thousands and multiples thereof; for example 10 000. Use SI units (International System of Units) except for the measurement of blood pressure (mmHg).

i) Statistics and design

Set out clearly the objectives of the study; identify the primary and secondary hypotheses, the chosen end-points and justify the sample size with a power calculation.

Clearly describe methods used for analysis; methods not in common usage should be referenced. Report results of statistical tests by stating the value of the test statistic, the number of degrees of freedom and the *P* value. Actual *P* values should always be reported to three decimal places, especially when the result is not significant. The results of the primary analyses should be reported using confidence intervals instead of, or in addition to, *P* values. For detailed guidance on the handling of statistical material consult the article by [Murray](#).

j) Reporting of sex

BJS is a member of the Surgery Journals Editors Group that believes that conducting sex-inclusive biomedical and clinical research is imperative to improving health outcomes of men and women (2018). The majority of biomedical research in the field of surgery and related topics is conducted on male animals and male cells, even when studying diseases prevalent in women. We support uniform, defined reporting of the sex used for human, animal, tissue, and cell research in all manuscripts published in BJS. If only one sex is reported, authors must include a justification statement.

k) References

Use double spacing in the Vancouver style. Reference to abstracts and personal communications is discouraged. In the text, number references consecutively by superscript: e.g. 1 or 1-3. References cited only in tables or figures should be numbered in sequence.

l) Supplementary Material

You must submit supplementary data or supplementary material at the same time as the main manuscript.

- Supplementary material must be cited in the text of the main manuscript (Supplementary Figure 1, Supplementary Table 2, etc.).
- Supplementary material will be available online only and will not be copyedited or typeset.

- Style and formatting of supplementary material should be consistent with that of the manuscript (including naming conventions: Supplementary_Figure_1, Supplementary_Table_1, etc.).
- Supplementary material should be formatted to function on any internet browser.
- Supplementary material files should be no larger than 15MB each.

5.3 Artigo

Tipo de artigo: Revisão

Título:

Segurança oncológica da reconstrução mamária com enxerto autólogo de gordura: revisão sistemática e metanálise

Lista de autores:

Ricardo **Tukiama**, MD¹; René A. C. **Vieira**, MD, PhD²; Ed C. R. **Moura**, MD, PhD¹; Ana G. C. **Oliveira**, MD, PhD¹; Gil **Facina**, MD, PhD³; Gustavo **Zucca-Matthes**, MD, PhD²; João N. **Neto**, MD, PhD¹; Caio M. B. **de Oliveira**, MD, PhD¹; Plínio **da Cunha Leal**, MD, PhD^{1xw}

Afiliações:

¹Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil;

²Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brasil;

³Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Ricardo Tukiama, MD

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão

Campus do Bacanga, Avenida dos Portugueses 1966. Prédio do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

65080-805 São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: ricardotukiama@gmail.com

Declaração de interesse financeiro: Os autores declaram não ter interesse financeiro em qualquer produto, equipamento, ou medicamento mencionado neste manuscrito.

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento. Apenas recursos próprios foram utilizados para realização da pesquisa.

Conflito de interesse: Os autores não tem conflitos de interesse a declarar.

Aspectos éticos: O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados, não envolvendo diretamente seres humanos, portanto não houve aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Contudo, respeitando normas éticas do Conselho Nacional de Saúde e Resolução CNS 466/2012, todos os dados coletados foram utilizados única e exclusivamente para a execução da pesquisa, e as informações divulgadas de maneira nenhuma identificam os participantes da pesquisa.

RESUMO

Introdução: O enxerto autólogo de gordura tem ganhado cada vez mais popularidade como procedimento de reconstrução no remodelamento de deformidades mamárias e refinamento de irregularidades nos contornos mamários. Entretanto, estudos pré-clínicos mostram que a transferência do enxerto adiposo para um sítio prévio de câncer de mama poderia ativar células cancerígenas em estado de latência, criando um ambiente favorável à recorrência de doença. Uma revisão sistemática e metanálise foi realizada para avaliar se o enxerto adiposo aumenta o risco de recidiva locorregional em pacientes previamente tratados para câncer de mama.

Métodos: Baseado na recomendação PRISMA, uma revisão sistemática, em busca de ensaios clínicos e coortes pareadas, foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase, Web of Science, e Cochrane, com data de última busca em 20 de julho de 2021. A metanálise avaliou a comparação de recidiva locorregional entre os grupos. **Resultados:** De um total de 558 publicações, nove coortes pareadas (1,6%), envolvendo 4247 pacientes (1590 e 2657 pacientes, respectivamente, nos grupos lipofilling e controle), foram selecionadas para a metanálise. Nenhum dos resultados apresentou diferenças estatisticamente significantes para recidiva de doença. Para o desfecho primário de comparação de taxas de recidiva locorregional entre os grupos, a razão de taxas de incidência foi 0,92 (IC 95%: 0,68 – 1,26; $P = 0,620$). **Conclusão:** Na presente metanálise com integração de resultados de nove coortes pareadas, as quais representam, atualmente, os estudos individuais com maior nível de evidência sobre o tema, além de inclusão de uma série de estudos recentes com intervalo de seguimento mais longo após a lipoenxertia em comparação com a maioria das coortes prévias, fortalece a evidência favorável à segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura como método de reconstrução mamária.

Palavras-chave: neoplasias da mama; oncologia cirúrgica; mamoplastia; adipócitos; recidiva.

ABSTRACT

Background: Lipofilling has become increasingly popular as a method of breast reconstruction by restoring irregularities of breast contours and remodeling breast deformities. Nevertheless, some preclinical studies indicate that fat transfer to a previous breast cancer site could activate residual cancer cells in a latency state, creating a favorable environment for disease recurrence. A systematic review and meta-analysis was performed to assess whether lipofilling increases the risk of locoregional recurrence in patients previously treated for breast cancer. **Methods:** A systematic review searching for matched cohorts and randomized clinical trials on this issue was performed in the electronic databases Cochrane, Web of Science, Embase, and Pubmed, based on PRISMA guidelines. The last search was performed on July 20, 2021. In the meta-analysis, an assessment was made for the comparison of locoregional recurrence between groups. **Results:** A total of 558 publications was identified. Data from 9 matched cohorts (1.6%) reporting on 4247 patients (1590 and 2657 patients, respectively, in lipofilling and control groups) were suitable for the meta-analysis. There were no statistically significant differences for disease recurrence between groups for any of the analyzed outcomes. The incidence rate ratio for the comparison of locoregional recurrence rates between groups for the primary outcome was 0.92 (95% CI: 0.68 – 1.26; $P = 0.620$). **Conclusion:** In this present meta-analysis, comprising the outcomes of the studies with the highest level of evidence on the issue so far and including recent studies with a longer follow-up after lipofilling than most prior ones, strengthens the evidence favoring the oncologic safeness of autologous fat grafting for breast reconstruction.

Keywords: breast neoplasms; surgical oncology; mammoplasty; adipocytes; recurrence.

Introdução

Devido a avanços tanto no diagnóstico precoce, quanto no tratamento oncológico do câncer de mama, as taxas de sobrevida tem aumentado progressivamente. Um recente estudo¹ reportou taxa de sobrevida em cinco anos de cerca de 91% para pacientes diagnosticadas com câncer de mama entre 2008 e 2014, nos Estados Unidos. Com o aumento progressivo de pacientes sobrevivendo à doença, surgem novos desafios, sendo necessário conhecimento maior não apenas sobre a terapêutica oncológica, como também sobre as comorbidades resultantes do tratamento. Muitas mulheres terão que lidar com deformidades físicas decorrentes da doença e do seu tratamento, o que pode trazer um impacto negativo em qualidade de vida, tanto pro déficit funcional, quanto por sequelas psicológicas e financeiras. A lipoenxertia pode trazer impactos positivos na qualidade de vida dessas mulheres: preenchimento volumétrico com aspecto natural, restaurando a forma, a anatomia, e a simetria das mamas; redução da rigidez da cicatriz cirúrgica; redução de dor crônica no sítio cirúrgico.²⁻⁷ Por conseguinte, tem se observado altas taxas de satisfação tanto do cirurgião, quanto da paciente.^{4, 8-10} Em uma pesquisa com membros da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, em 2013, 62% relataram que utilizam o procedimento no contexto da reconstrução mamária.¹¹ Dessa forma, o emprego do enxerto autólogo de gordura tem se tornado cada vez mais popular no remodelamento mamário, afim de possibilitar melhor resultado estético, no cenário após tratamento cirúrgico oncológico, em correções de defeitos pós-cirurgia conservadora de mama e reconstruções pós-mastectomias.^{5, 6, 12-14}

Entre os componentes celulares do tecido adiposo, as células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDTAs) representam cerca de 1-2% da população celular.¹⁵ Elas apresentam potencial angiogênico e de regeneração de tecidos danificados, essenciais para a sobrevivência do tecido enxertado, pelo desenvolvimento de um novo microambiente, por meio de liberação

de citocinas (“adipocinas”), quimiocinas, hormônios e fatores de crescimento.^{16, 17} No entanto, esses mesmos mecanismos, essenciais para a estabilidade do enxerto poderiam levar à estimulação e à proliferação de células tumorais residuais no sítio cirúrgico.¹⁸ Estudos experimentais, *in vitro* e *in vivo*, sugerem que a transferência dessas células para um sítio prévio de câncer poderia estimular a ativação de células cancerígenas em estado de latência, ou também criar um ambiente favorável ao desenvolvimento de um novo câncer.^{16, 19-21} Dados pré-clínicos mostram que determinadas linhagens de células mamárias cancerígenas, quando combinadas com CTDTAs de doadores humanos, podem se integrar ao estroma tumoral, exacerbando a carcinogênese e progressão tumoral das células cancerígenas, estimulando o desenvolvimento de tumores maiores e mais vascularizados, e também favorecer a disseminação metastática, por diversas vias de sinalização.^{18, 20-24} Entretanto, também há resultados de estudos pré-clínicos demonstrando ausência de estímulo à proliferação tumoral e disseminação metastática. Alguns deles apresentam críticas aos modelos de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* prévios, por não apresentarem uma réplica adequada que pudesse se assemelhar ao complexo ambiente tecidual e o comportamento das células tumorais na presença do enxerto adiposo, que ocorreria no cenário *in vivo*.²⁵⁻²⁷ Apesar de os resultados serem conflitantes entre os estudos pré-clínicos, levanta-se a preocupação sobre a segurança oncológica do procedimento.

Porém, entre os estudos clínicos, os resultados são homogêneos. Na última década, assim como o uso do enxerto adiposo tem se tornado cada vez mais popular, também se observa um aumento relevante no volume de evidência favorável à segurança oncológica do procedimento no cenário da reconstrução mamária, a partir de séries de casos,^{12, 28-30} caso-controle,³¹ coortes não-pareadas,^{10, 32-37} coortes pareadas,³⁸⁻⁴² e revisões sistemáticas e metanálises.⁴³⁻⁴⁵ Até o momento, os estudos com melhor nível de evidência sobre a questão são coortes pareadas³⁸⁻⁴² e uma revisão sistemática e metanálise.⁴⁵ Entre as coortes pareadas,

apenas Petit et al., 2013⁴⁶ observou inicialmente um aumento significativo no risco de recidiva local em pacientes submetidas à lipoenxertia após tratamento cirúrgico de carcinoma in situ, em uma mediana de intervalo de seguimento de aproximadamente três anos após à lipoenxertia. Entretanto, em estudo posterior com outra casuística de pacientes, Petit et al., 2017³⁸ fizeram uma breve citação sobre a série de pacientes anteriores, a qual não mais apresentou diferenças significativas entre os grupos, após um período de seguimento mais longo (dados não publicados).

As coortes pareadas, se analisadas de forma individual, apresentam amostras de tamanho limitado, sem poder estatístico suficiente para retirada de conclusões seguras sobre a questão. A análise quantitativa integrada das coortes pareadas do estudo de Krastev et al., 2018⁴⁵ incluiu um total de 2615 pacientes, sendo 1137 e 1874 pacientes, respectivamente, para os grupos exposto e não-exposto ao lipofilling. Todavia, esses estudos incluídos apresentaram um tempo de seguimento médio de aproximadamente dois a três anos após a realização do enxerto adiposo, similar ao estudo de Petit et al., 2013,⁴⁶ período de seguimento relativamente curto para se assegurar sobre a segurança oncológica do enxerto. Apenas dois deles tiveram um intervalo de seguimento próximo a cinco anos.^{38, 42}

Uma vez que novas coortes pareadas⁴⁷⁻⁴⁹ com tempo de seguimento mais longo após o lipofilling, com metodologia rigorosa e similar as anteriores foram publicadas posteriormente a essa metanálise, o objetivo do presente trabalho é realizar uma nova revisão sistemática da literatura, para seleção e compilação dos estudos com estabelecimento de grupo controle, delineamento similar e maior nível de evidência sobre a segurança oncológica da lipoenxertia, na reconstrução mamária de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, – carcinomas invasor ou in situ – previamente submetidos à cirurgia conservadora de mama, ou à mastectomia, seguida de análise quantitativa integrada desses dados com avaliação de desfechos de recidiva de doença.

Métodos

Foi realizada revisão sistemática conforme os critérios definidos pela recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).⁵⁰

Critérios de elegibilidade

Para a elaboração da questão em estudo, foi aplicada a metodologia PICOS, conforme

Tabela 1:

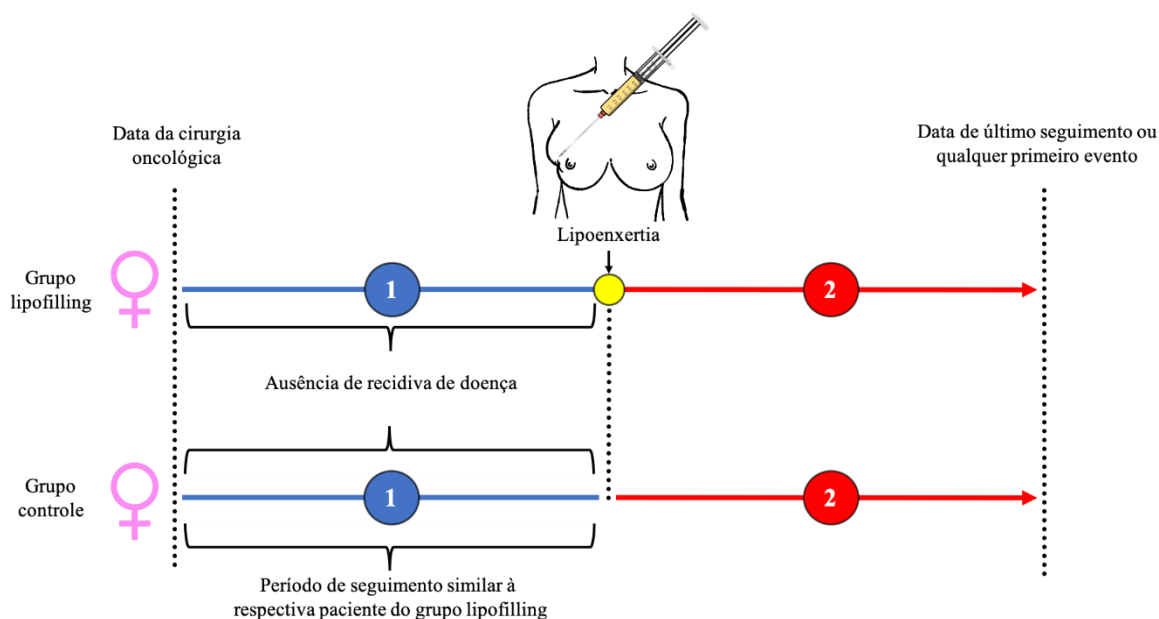
Tabela 1. Estratégia PICOS.

Acrônimo	Descrição	Descrição
P	<i>Patient</i> (paciente)	Câncer de mama e cirurgia oncológica prévia (mastectomia ou cirurgia conservadora de mama)
I	<i>Intervention</i> (intervenção)	Reconstrução mamária imediata ou tardia com lipoenxertia (associada ou não a outros métodos de reconstrução – exemplo: implante mamário)
C	<i>Comparison</i> (comparação)	Grupo controle com câncer de mama e não-submetido à lipoenxertia (submetidos ou não a outros métodos de reconstrução)
O	<i>Outcome</i> (resultado)	Comparação de taxas de recidiva locoregional entre os grupos
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Coortes pareadas ou ensaios clínicos

Para este estudo, utilizou-se como definição de coorte pareada, o desenho do estudo de Petit et al., 2012⁵¹ – pelo nosso conhecimento, o primeiro com esse delineamento. Um grupo controle não submetido à lipoenxertia foi pareado com o grupo lipofilling por uma série de características de base associadas com o risco de recidiva de doença. Além disso, as pacientes do grupo controle também deveriam se apresentar livres de recidiva de doença em um período no mínimo igual ao intervalo entre a cirurgia oncológica e a primeira sessão de lipofilling dos seus respectivos casos. Esse modelo de seguimento das coortes pareadas é apresentado na

Figura 1. Período 1 se refere ao intervalo de seguimento entre a cirurgia oncológica e a primeira sessão de lipoenxertia. Período 2 corresponde ao intervalo entre a primeira sessão de lipoenxertia até o último seguimento ou recidiva de doença.

Figura 1. Desenho de seguimento das coortes pareadas.



Recidiva locorregional foi definida como o evento de recidiva de doença ipsilateral em mama, parede torácica, linfonodos supra-claviculares, infra-claviculares, ou em cadeia mamária interna. Definiu-se os seguintes critérios de exclusão de estudos: em andamento; inclusão de pacientes sem diagnóstico de câncer de mama – por exemplo, pacientes de alto risco para câncer de mama submetidas à adenomastectomia profilática.

Estratégia de busca e seleção de estudos

Revisão sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase, Web of Science, e Cochrane, sem restrição de idiomas e data de publicação. A busca

foi complementada por buscas na rede por referências relevantes identificadas nos estudos selecionados durante a revisão. Utilizou-se uma mesma estratégia de busca nas bases de dados Pubmed, Embase, e Web of Science, conforme *Tabela Suplementar S1*. Outra estratégia de busca foi utilizada na base de dados da Cochrane, também apresentada na *Tabela Suplementar S1*.

Tabela S1. Estratégia de busca para identificação de estudos nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed, Embase e Web of Science	(“Breast Neoplasms” OR “Breast Neoplasm” OR “Neoplasm, Breast” OR “Breast Tumors” OR “Breast Tumor” OR “Tumor, Breast” OR “Tumors, Breast” OR “Neoplasms, Breast” OR “Breast Cancer” OR “Cancer, Breast” OR “Mammary Cancer” OR “Cancer, Mammary” OR “Cancers, Mammary” OR “Mammary Cancers” OR “Malignant Neoplasm of Breast” OR “Breast Malignant Neoplasm” OR “Breast Malignant Neoplasms” OR “Malignant Tumor of Breast” OR “Breast Malignant Tumor” OR “Breast Malignant Tumors” OR “Cancer of Breast” OR “Cancer of the Breast” OR “Mammary Carcinoma, Human” OR “Carcinoma, Human Mammary” OR “Carcinomas, Human Mammary” OR “Human Mammary Carcinomas” OR “Mammary Carcinomas, Human” OR “Human Mammary Carcinoma” OR “Mammary Neoplasms, Human” OR “Human Mammary Neoplasm” OR “Human Mammary Neoplasms” OR “Neoplasm, Human Mammary” OR “Neoplasms, Human Mammary” OR “Mammary Neoplasm, Human” OR “Breast Carcinoma” OR “Breast Carcinomas” OR “Carcinoma, Breast” OR “Carcinomas, Breast”) AND (“Mastectomy, Simple” OR “Mastectomies, Simple” OR “Simple Mastectomies” OR “Simple Mastectomy” OR “Total Mastectomy” OR “Mastectomies, Total” OR “Mastectomy, Total” OR “Total Mastectomies” OR Mastectomy OR Mastectomies OR Mammectomy OR Mammectomies OR “Mastectomy, segmental” OR “Mastectomies, Segmental” OR “Segmental Mastectomies” OR “Segmental Mastectomy” OR “Local Excision Mastectomy” OR “Local Excision Mastectomies” OR “Mastectomies, Local Excision” OR “Mastectomy, Local Excision” OR Segmentectomy OR Segmentectomies OR “Partial Mastectomy” OR “Mastectomies, Partial” OR “Mastectomy, Partial” OR “Partial Mastectomies” OR “Limited Resection Mastectomy” OR “Limited Resection Mastectomies” OR “Mastectomies, Limited Resection” OR “Mastectomy, Limited Resection” OR Lumpectomy OR Lumpsectomies OR “Breast-Conserving Surgery” OR “Breast Conserving Surgery” OR “Breast Quadrantectomy” OR “Breast Quadrantectomies” OR “Quadrantectomies, Breast” OR “Quadrantectomy, Breast” OR “Surgery, Breast-Conserving” OR “Breast-Conserving Surgeries” OR “Surgeries, Breast-Conserving” OR “Surgery, Breast Conserving” OR “Breast Conservation Therapy” OR “Breast Conservation Therapies” OR “Conservation Therapies, Breast” OR “Conservation Therapy, Breast” OR “Breast-Sparing Surgery” OR “Breast Sparing Surgery” OR “Breast-Sparing Surgeries” OR “Surgeries, Breast-Sparing” OR “Surgery, Breast-Sparing” OR “Mastectomy, Modified Radical” OR “Mastectomies, Modified Radical” OR “Modified Radical Mastectomies” OR “Modified Radical Mastectomy” OR “Radical Mastectomies, Modified” OR “Radical Mastectomy, Modified” OR “Modified Mastectomy” OR “Mastectomies, Modified” OR “Mastectomy, Modified” OR “Modified Mastectomies” OR “Patey Mastectomy” OR “Mastectomy, Patey” OR “Mastectomy, Extended Radical” OR “Extended Radical Mastectomies” OR “Extended Radical Mastectomy” OR “Mastectomies, Extended Radical” OR “Radical Mastectomies, Extended” OR “Radical Mastectomy, Extended” OR “Mastectomy, Radical” OR “Mastectomies, Radical” OR “Radical Mastectomies” OR “Radical Mastectomy” OR “Halsted Mastectomy” OR “Mastectomy, Halsted” OR “Meyer Mastectomy” OR “Mastectomy, Meyer” OR “Mastectomy, Subcutaneous” OR “Mastectomies, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Mastectomies” OR “Subcutaneous Mastectomy”) AND (Adipocytes OR Adipocyte OR Lipocytes OR Lipocyte OR “Fat Cells” OR “Cell, Fat” OR “Cells, Fat” OR “Fat Cell” OR “Lipofilling” OR “Lipomodelling” OR “Autologous fat grafting” OR “Fat grafting” OR “Autologous fat” OR “Autologous fat transfer” OR “Fat transplantation”)
Cochrane	(Breast OR Breasts) AND (Adipocytes OR Adipocyte OR Lipocytes OR Lipocyte OR “Fat Cells” OR “Cell, Fat” OR “Cells, Fat” OR “Fat Cell” OR Lipofilling OR Lipomodelling OR “Autologous fat grafting” OR “Fat grafting” OR “Autologous fat” OR “Autologous fat transfer” OR “Fat transplantation”)

Após a exclusão de duplicatas, dois revisores independentes (R.T. e P.C.L.) realizaram a seleção de artigos a partir de títulos e resumos. Posteriormente, os artigos potencialmente relevantes, assim como os estudos sem informações suficientes em título e resumo, foram selecionados para leitura completa. Qualquer discordância durante as etapas de seleção de artigos foi resolvida por discussão entre os revisores até que houvesse um acordo.

Extração de dados e avaliação qualitativa dos estudos

Dois revisores (R.T. and P.C.L.) coletaram, independentemente, os seguintes dados dos estudos: primeiro autor, desenho de estudo, características das populações em estudo (tamanho amostral, duração de seguimento, tipo histológico, tipo de cirurgia oncológica, eventos de recidiva). Quando necessário, esforços foram realizados para contatar os autores dos estudos para obter dados relevantes adicionais. Os mesmos revisores (R.T. and P.C.L.) utilizaram a ferramenta Q-Coh⁵² para a avaliação de qualidade metodológica dos estudos de coorte. O risco de viés de cada coorte de maneira individual é analisada por uma série de itens incluídos nos seguintes sete domínios: representatividade da amostra, comparabilidade entre os grupos, qualidade da medida de exposição, preservação da comparabilidade entre os grupos durante o seguimento, qualidade das medidas de desfecho, perda de seguimento, e análise estatística. Para cada domínio, é feita uma inferência positiva ou negativa. Em seguida, resume-se a análise qualitativa dos estudos por meio de três categorias: boa (nenhum ou um domínio julgado de forma negativa), aceitável (dois domínios julgados de forma negativa), ou ruim (mais do que dois domínios julgados de forma negativa). Qualquer divergência de opinião entre os revisores seriam resolvidas por discussão até que houvesse um consenso

Análise estatística

O desfecho primário foi avaliados pela razão das taxas de incidência de recidiva. As taxas de incidência foram calculadas pela seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de eventos}}{\text{total pacientes-ano}} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de eventos}}{(\text{n}^\circ \text{ de pacientes}) \times (\text{tempo médio de seguimento)}}$$

Análises de subgrupo para comparação de taxas de recidiva locorregional também foram realizadas por tipo de cirurgia (cirurgia conservadora de mama, mastectomia) e tipo histológico (carcinoma in situ, carcinoma invasivo) e foram calculadas por risco relativo. Uma vez que os estudos selecionados apresentam algumas diferenças entre suas características populacionais, como, por exemplo, em tamanhos amostrais e intervalos de seguimento, tanto total (entre cirurgia oncológica até último seguimento ou recidiva de doença) e após a lipoenxertia (e intervalo correspondente para o grupo controle), o modelo de efeito aleatório foi selecionado para integrar as medidas de efeito pelo método de DerSimonian e Laird, sem adição de continuidade de correção. Estudos com ausência de eventos em ambos os grupos foram excluídos da análise, e para aqueles em que apenas uma das células apresentou valor igual a zero, um valor de 0,5 foi adicionado para cada célula desses estudos. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada pela estatística Q de Cochran, τ^2 , e i-quadrado (I^2). Todos os resultados são apresentados em gráficos de forest plot. Ademais, para o desfecho primário, viés de publicação foi avaliado por teste estatístico de regressão linear de Egger e inferência visual de gráfico de funil (medida de efeito vs. erro padrão). Viés de publicação não foi avaliado nos subgrupos, devido ao número insuficiente de estudos. Para todos os testes estatísticos, com exceção da análise de heterogeneidade entre os estudos, estabeleceu-se um nível de significância de 5%, exceto para a estatística Q de Cochran, em que um nível de significância de 10% foi estabelecido. Todas as análises foram realizadas com o pacote meta dos softwares RStudio versão 1.2.5042 (RStudio, Inc., Boston, MA) e R versão 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Aspectos éticos:

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados, não envolvendo diretamente seres humanos, portanto não houve aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Contudo, respeitando normas éticas do Conselho Nacional de Saúde e Resolução CNS 466/2012, todos os dados coletados foram utilizados única e exclusivamente para a execução da pesquisa, e as informações divulgadas de maneira nenhuma identificam os participantes da pesquisa.

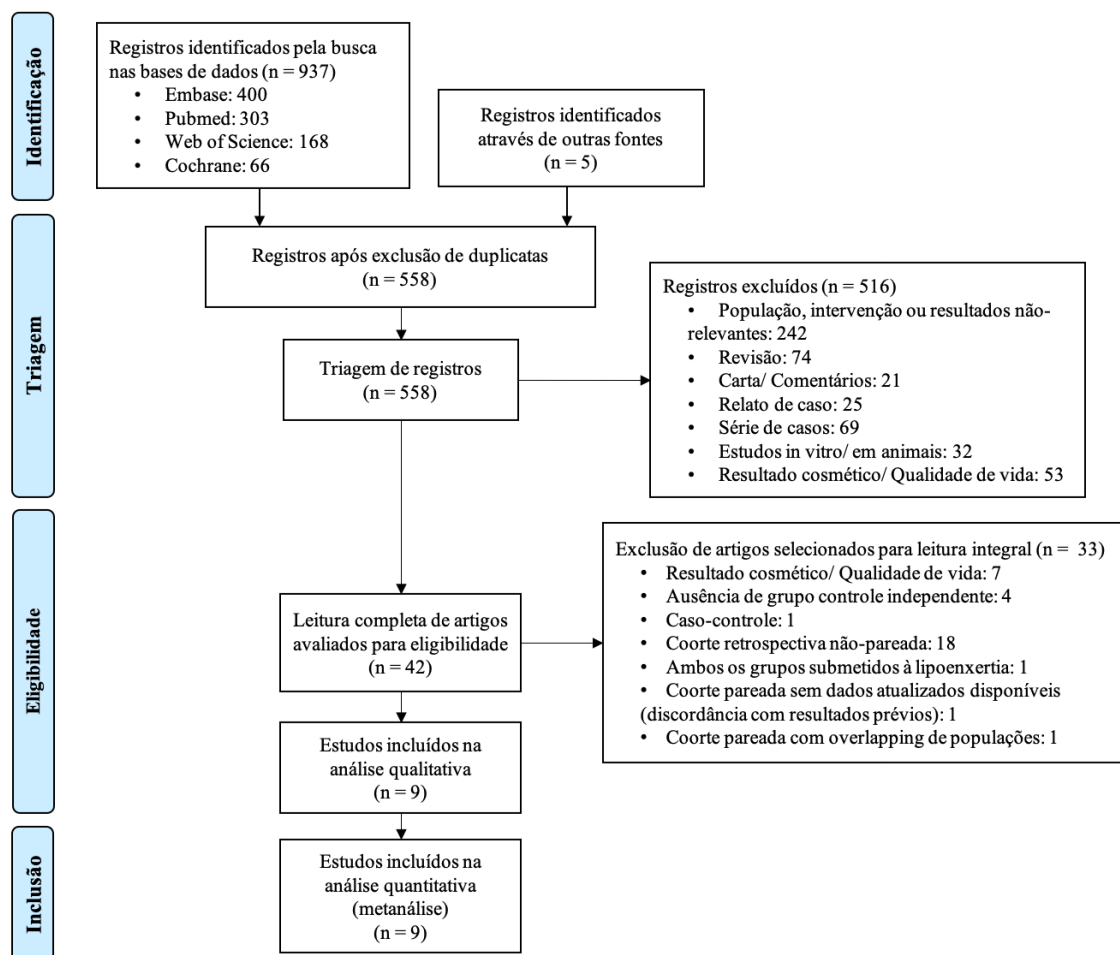
Resultados

Seleção de estudos

O fluxograma PRISMA para seleção de artigos é apresentado na *Figura 2*. A data de última busca nas bases de dados eletrônicas foi em 20 de julho de 2021. Um total de 942 registros foram identificados a partir da busca inicial: 937 através das bases de dados e cinco registros adicionais identificados nas referências bibliográficas desses registros. Entre 558 publicações – detectadas após exclusão de 384 duplicatas – nove coortes pareadas (1,6%) preencheram os critérios de elegibilidade e foram selecionadas para análise qualitativa. Não foram identificados ensaios clínicos delineados para avaliação da segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura como método de reconstrução mamária. Como referido anteriormente, a única coorte pareada envolvendo apenas pacientes com diagnóstico de carcinoma *in situ*,⁴⁶ não mais apresentou diferença estatisticamente significativa, após um período de seguimento mais longo. No entanto, até o momento, esses resultados não foram publicados. Portanto, o estudo foi excluído da análise quantitativa integrada. Ademais, essas

mesmas pacientes foram incluídas no estudo de Petit et al., 2012,⁵¹ de modo que este estudo também foi excluído.

Figura 2. Fluxograma PRISMA para seleção de estudos.



Na análise qualitativa, as nove coortes pareadas foram classificadas com qualidade boa (*Tabela 2*). Todos os estudos apresentaram apenas uma inferência negativa, sendo todas para o mesmo domínio de análise de perda de seguimento, devido à indisponibilidade desses dados. Não houve divergências entre os revisores em nenhuma das análises.

Tabela 2. Avaliação qualitativa dos estudos de coorte pela ferramenta Q-Coh.

Referência	Domínios de qualidade								Qualidade
	Representatividade	Comparabilidade entre os grupos	Medida de exposição	Preservação da comparabilidade entre os grupos	Medidas de desfecho	Perda de seguimento	Análise estatística	Avaliação geral	
Tukiama et al., 2021 ⁴⁹	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Casarrubios et al., 2021 ⁵⁸	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Stumpf et al., 2020 ⁴⁷	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Sorrentino et al., 2019 ⁴⁸	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Krastev et al., 2019 ⁴²	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Petit et al., 2017 ³⁸	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Silva-Vergara et al., 2017 ⁴⁰	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Fertsch et al., 2017 ⁴¹	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa
Gale et al., 2015 ³⁹	1	1	1	1	1	0	1	6	Boa

Para cada domínio de qualidade, inferência = 1 indica avaliação positiva, e inferência = 0 indica avaliação negativa.

Características dos estudos

As características dos estudos selecionados são apresentadas na *Tabela 3*. Nenhum desses estudos utilizou enxerto enriquecido com fração estromal vascular ou com CTDTAs. As nove coortes pareadas compreenderam 4247 pacientes: 1590 submetidas à reconstrução mamária com enxerto adiposo, e 2657 pacientes controles. Todos os estudos apresentaram delineamento retrospectivo: dados foram coletados de maneira retrospectiva. Apenas o estudo de Krastev et al., 2019⁴² conteve pacientes com câncer de mama bilateral. Foram 13 pacientes incluídas, somente no grupo lipofilling, as quais apresentaram um segundo tumor primário em mama contralateral durante o seguimento. A análise quantitativa integrada baseou-se no número de mamas acometidas por neoplasia maligna – 1603 no grupo lipofilling e 2657 no grupo controle. Apenas o estudo de Stumpf et al., 2020⁴⁷ não apresentou Período 1 (intervalo entre cirurgia oncológica e reconstrução mamária com enxerto adiposo), uma vez que houve

reconstrução mamária imediata com enxerto adiposo. O Período 1 nos demais estudos variou entre 23 a 56 meses – exceto estudo de Petit et al., 2017,³⁸ cujo dado não foi disponibilizado. O tempo médio de seguimento dos estudos, após a lipoenxertia (Período 2) variou entre 32 a 65 meses, e 31 a 67 meses, respectivamente, para os grupos lipofilling e controle. Em relação ao subtipo histológico, a maioria das pacientes incluídas apresentaram doença invasiva – 1436 (89,7%) e 2402 (90,5%), respectivamente, para grupos lipofilling e controle. Quanto ao tipo de cirurgia oncológica, 740 (46,2%) e 1468 (55,1%) pacientes foram submetidas à cirurgia conservadora de mama, respectivamente, para os grupos lipofilling e controle. Essa diferença se deveu principalmente ao desbalanço de tipo de cirurgia oncológica realizada entre os grupos, no estudo de Sorrentino et al., 2019⁴⁸ – cirurgia conservadora de mama foi realizada em 54 (23,2%) e 444 (74,4%) pacientes, respectivamente, para os grupos lipofilling e controle. Entre as coortes que incluíram tanto pacientes submetidas à cirurgia conservadora, quanto à mastectomia, esse foi o único estudo que não utilizou o tipo de cirurgia oncológica como variável de pareamento – as variáveis utilizadas foram idade, tipo histológico, estadiamento, grau tumoral, e subtipo biomolecular.

Tabela 3. Sumário das características das coortes pareadas selecionadas.

Referência	Grupo	Pacientes (n)	Tipo histológico		Tipo de cirurgia		Intervalo de seguimento		Recidiva Locorregional (%)
			In situ	Invasor	CC	Mastectomia	Período 1 (meses)	Período 2 (meses)	
Tukiama et al., 2021 ⁴⁹	L	42	1	41	22	20	56	65	3 (7,1)
	C	126	3	123	66	60		65	8 (6,3)
Casarrubios et al., 2021 ⁵⁸	L	125	41	106	45	80	48	47	3 (2,4)
	C	125	19	115	43	82		37	5 (4,0)
Stumpf et al., 2020 ⁴⁷	L	65	-	65	65	-	-	64	3 (4,6)
	C	255	-	255	255	-		67	10 (3,9)
Sorrentino et al., 2019 ⁴⁸	L	233	26	207	54	179	23	51	15 (6,4)
	C	597	62	535	444	161		41	30 (5,0)
Krastev et al., 2019 ⁴²	L	287	39	261	139	161	52	60	8 (2,8)
	C	300	40	260	150	150		53	11 (3,7)
Petit et al., 2017 ³⁸	L	322	-	322	322	-	...	58	17 (5,3)
	C	322	-	322	322	-		53	22 (6,8)
Silva-Vergara et al., 2017 ⁴⁰	L	205	44	161	58	147	48	40	7 (3,4)
	C	410	75	335	124	286		39	16 (3,9)
Fertsch et al., 2017 ⁴¹	L	100	9	89	-	100	41	32	5 (5,0)
	C	100	9	89	-	100		31	2 (2,0)
Gale et al., 2015 ³⁹	L	321	27	184	35	176	54	32	4 (1,9)
	C	642	54	368	64	358		34	8 (1,9)

Abreviações: L, lipofilling; C, controle; CC, cirurgia conservadora; (...) = dado não informado/ não disponível; (-) = valor igual a zero.

Tabela S2. Sumário das características das coortes pareadas excluídas.

Referência	Grupo	Pacientes (n)	Tipo histológico		Tipo de cirurgia		Intervalo de seguimento		Recidiva Locorregional (%)
			In situ	Invasor	CC	Mastectomia	Período 1 (meses)	Período 2 (meses)	
Petit et al., 2013 ⁴⁶	L	59	59	-	12	47	25	38	6 (10,2)
	C	118	118	-	24	94	24	42	3 (2,5)
Petit et al., 2012 ⁵¹	L	321	37	284	125	196	31	25	8 (2,5)
	C	642	74	568	250	392		26	19 (3,0)

Abreviações: L, lipofilling; C, controle; CC, cirurgia conservadora; (-) = valor igual a zero.

Resultados da metanálise

Todos os estudos selecionados para a análise quantitativa integrada apresentaram dados de comparação de desfechos de recidiva locorregional global entre os grupos. O desfecho

primário foi a razão das taxas de incidência de recidiva (*Figura 3*). A heterogeneidade entre estudos foi estimada pela estatística Q de Cochran = 6,00 ($P = 0.65$), $\tau^2 = 0$ (IC 95%: 0 – 0,58), e $I^2 = 0\%$ (IC 95%: 0 – 53%). A análise quantitativa integrada das nove coortes pareadas resultou em uma razão de taxas de incidência de recidiva de 0,92 (IC 95%: 0,68 – 1,26; $P = 0,620$), sem diferença significativa de recidiva locorregional entre os grupos. Em relação aos desfechos secundários, não se observou heterogeneidade significativa para qualquer subgrupo ($P > 0.10$). O risco relativo para recidiva locorregional entre os grupos para pacientes submetidos à cirurgia conservadora de mama foi 0,83 (IC 95%: 0,54 – 1,28; $P = 0,403$), para mastectomia foi 0,98 (IC 95%: 0,53 – 1,80; $P = 0,950$), para carcinoma invasor foi 0,90 (IC 95%: 0,62 – 1,30; $P = 0,571$), e para carcinoma in situ foi 0,58 (IC 95%: 0,18 – 1,85; $P = 0,354$). Portanto, também não se observou diferença significativa de recidiva locorregional em nenhum subgrupo analisado. Os gráficos de forest plot para análises de subgrupo são apresentadas nas *Figuras 3 a 7*.

Figura 1. Forest Plot de razão das taxas de incidência de recidiva locorregional global.

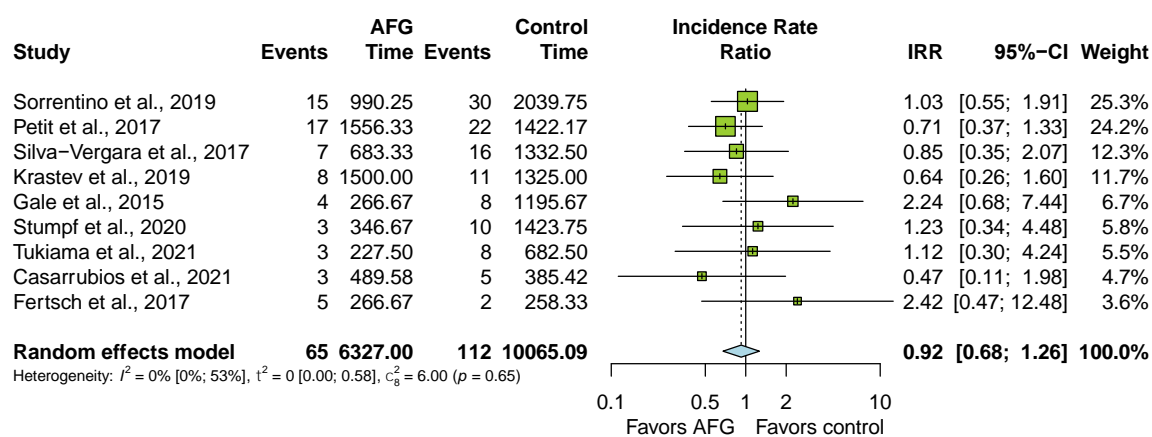


Figura 2. Forest Plot de razão de riscos relativos de recidiva locorregional em pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama.

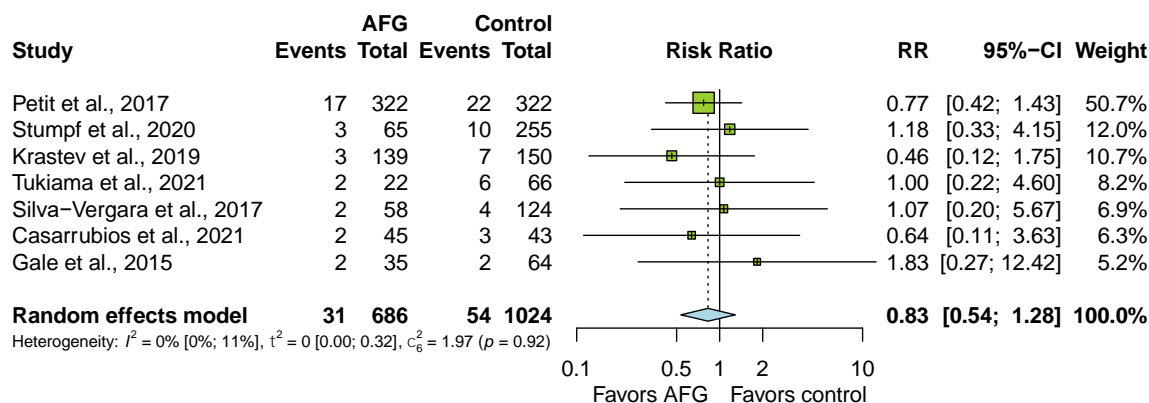


Figura 3. Forest Plot de razão de riscos relativos de recidiva locorregional em pacientes submetidas à mastectomia.

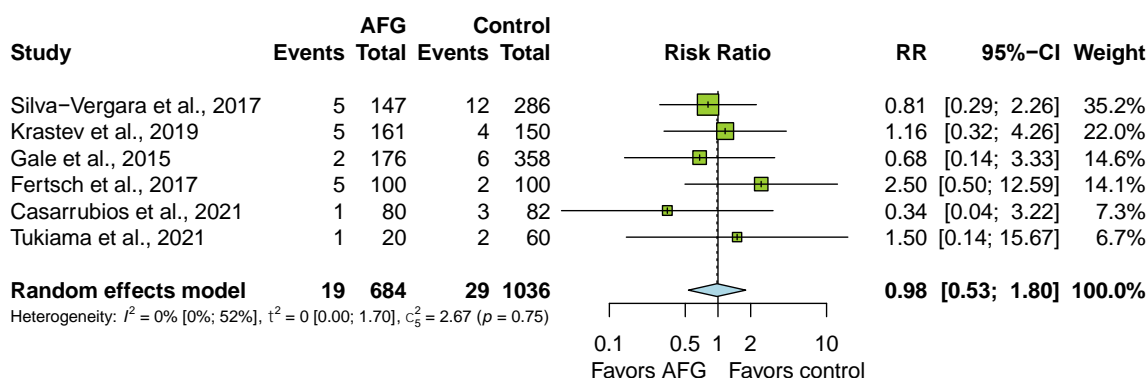


Figura 4. Forest Plot de razão de riscos relativos de recidiva locorregional em pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário invasor.

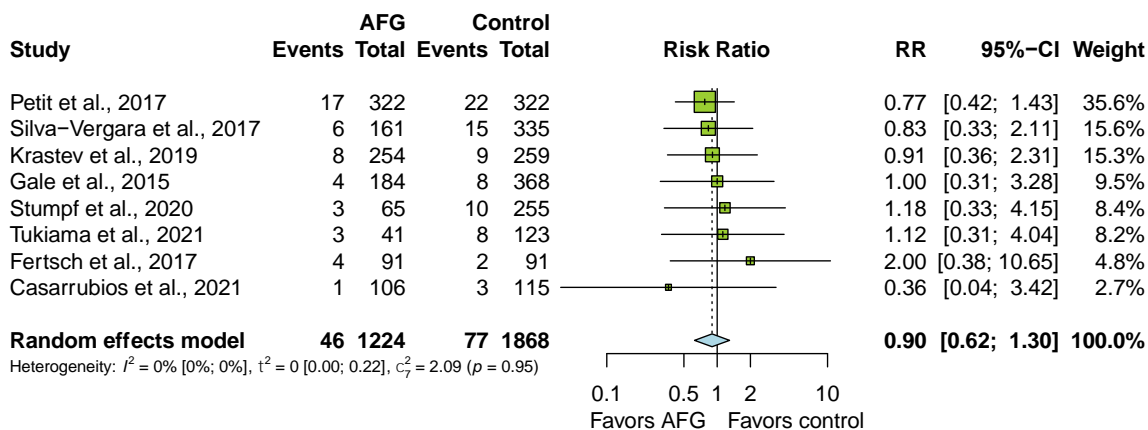
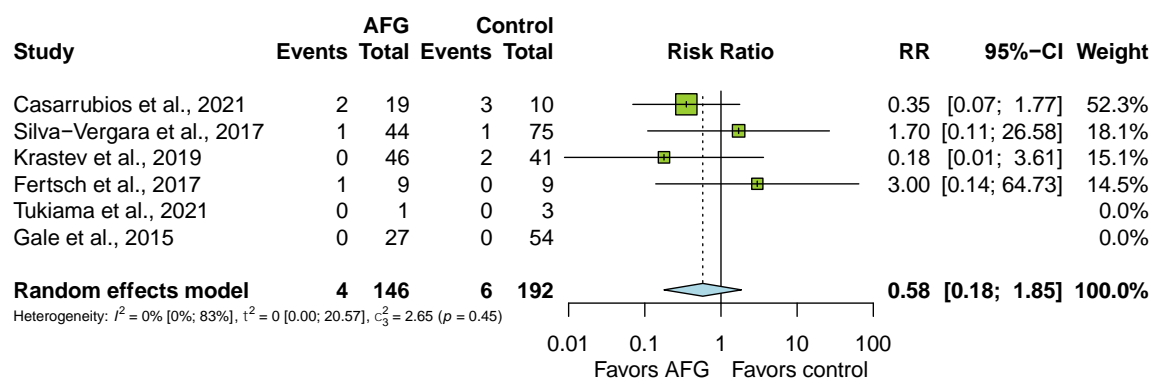
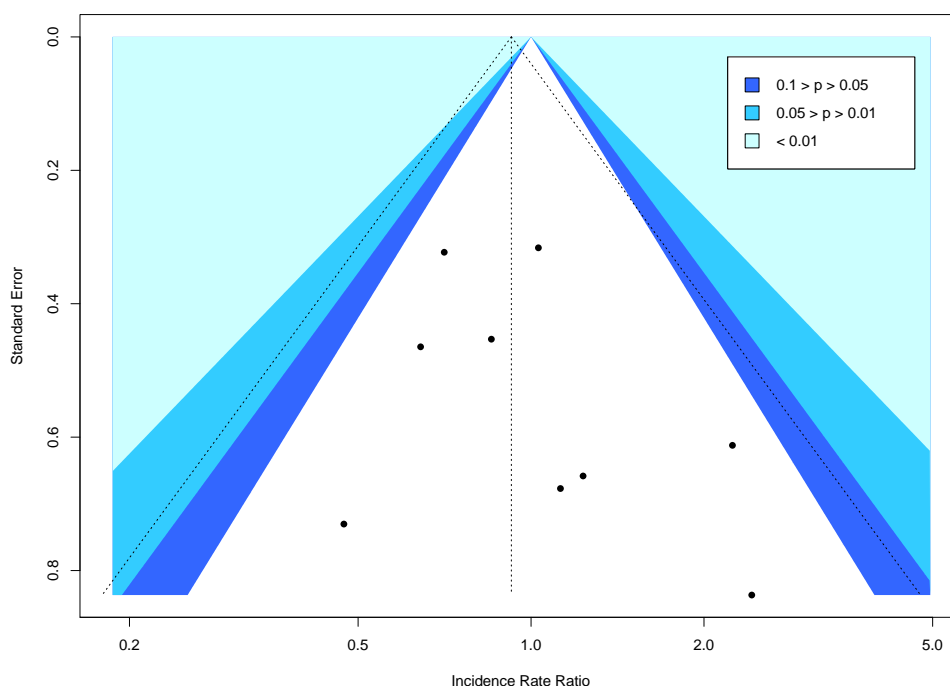


Figura 5. Forest Plot de razão de riscos relativos de recidiva locorregional em pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário in situ.



Viés de publicação foi avaliado, para o desfecho primário, por meio de gráfico de funil (*Figura 8*) e por teste estatístico de regressão linear de Egger. O gráfico de funil apresenta aspecto visual de dispersão relativamente simétrico em relação à medida de efeito sumária. Teste de Egger não apresentou diferença estatisticamente significativa (intersecção = - 0,52; IC 95%: -1,49 – 0,45; $t = 1,14$; $P = 0,293$).

Figura 6. Gráfico de funil para recidiva locorregional global (razão das taxas de incidência de recidiva x erro padrão).



Discussão

Na última década, o enxerto autólogo de gordura tem ganhado popularidade, entre tanto pacientes, quanto cirurgiões, devido a características únicas do procedimento com vantagens em relação a outros métodos de reconstrução mamária. Apesar de evidência clínica relevante favorável à segurança oncológica proveniente de estudos clínicos, ainda persistem dúvidas principalmente devido a resultados desfavoráveis de estudos pré-clínicos, o que limita o emprego do procedimento em maior escala. No entanto, alguns estudos pré-clínicos com resultados favoráveis destacam que os modelos de uma série de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* apresentam-se distantes de simular a realidade clínica. Por exemplo, as linhagens de células cancerígenas utilizadas, na maioria dos estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, apresentam uma alta atividade proliferativa, diferente do que se observa na realidade clínica, em que a maioria das células tumorais residuais no sítio cirúrgico tenderiam a se apresentar em baixa atividade, ou em estado de latência.¹⁹ Outra crítica é que ao invés de enxerto adiposo, a maioria dos estudos pré-clínicos utilizaram CTDTAs isoladas ou cultivadas, em seus modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, as quais representam apenas uma pequena parcela da população celular do tecido adiposo. O meio de interação de CTDTAs e células mamárias cancerígenas não representaria de maneira adequada o complexo ambiente tecidual com interação do enxerto adiposo e células tumorais.^{25, 27} Ademais, os modelos experimentais em animais utilizam ratos imunocomprometidos, favorecendo a proliferação tumoral e disseminação metastática.^{26, 27}

Por outro lado, os resultados de estudos clínicos são homogêneos e são favoráveis à segurança oncológica do enxerto adiposo. Até o momento, não foram identificados ensaios clínicos delineados com foco em segurança oncológica. O maior obstáculo para o delineamento de um ensaio clínico é devido à ausência de um procedimento alternativo com aplicabilidade

similar ao enxerto adiposo. Este apresenta peculiaridades no seu emprego, em relação a outros procedimentos cirúrgicos estéticos e reparadores: a correção seletiva de áreas de assimetria e irregularidade de contornos mamários^{6, 53} – o que, na maioria dos casos, não é possível de se obter com o uso, por exemplo, de implantes mamários. Visto que o procedimento certamente apresenta benefício estético, e até o momento, existe uma evidência clínica significativa na literatura favorecendo a segurança oncológica do enxerto como método de reconstrução mamária, tem-se uma questão ética na privação da realização do procedimento em participantes de um grupo controle,⁵⁴ com conservação de um resultado cosmético sub-ótimo nesse grupo.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, a melhor evidência de que dispomos, até o momento, é proveniente de coortes pareadas, e análise integrada desses estudos. Em um desenho de estudo de coorte pareada, duas características se destacam, as quais permitem um significativo controle de vieses, limitando o impacto de fatores de confusão sobre o desfecho analisado: cada paciente do grupo controle é pareada individualmente tanto por características de base – associadas com risco de recidiva de doença – e um intervalo livre de recidiva de doença no mínimo equivalente ao Período 1 (entre cirurgia oncológica e reconstrução mamária com lipoenxertia) de sua respectiva paciente do grupo exposto ao enxerto adiposo. Este desenho de estudo permitiu que a análise de risco de recidiva de doença por desfechos tempo-dependentes se iniciasse a partir de um momento adequado: a realização de lipoenxertia – ao invés da data da cirurgia oncológica. No presente estudo, optou-se por não analisar outros desenhos de estudo, como, por exemplo, as coortes não-pareadas, uma vez que elas apresentam limitações inerentes que impedem um controle de vieses similar às coortes pareadas.

O estudo de Krastev et al., 2018,⁴⁵ pelo nosso conhecimento, foi a primeira metanálise em que uma das análises quantitativas integradas foi realizada exclusivamente com as coortes pareadas.^{38-42, 46, 51} Se analisadas de forma individual, as coortes pareadas apresentam amostras de tamanho limitadas, insuficientes para obtenção de um poder estatístico adequado e

conclusão definitiva sobre a segurança oncológica do enxerto adiposo na reconstrução mamária. Em estudo prévio de nosso grupo, realizamos um cálculo para estimativa de tamanho amostral com base no estudo de Krastev et al., 2019,⁴² para obtenção de um estudo de coorte pareado com poder estatístico adequado para identificar diferenças significativas de recidiva locorregional entre os grupos, estabelecendo-se um nível de significância de 5% e um poder estatístico de 80%, obtendo-se como resultado um mínimo de 4813 pacientes para cada grupo. Na metanálise citada anteriormente,⁴⁵ em análise exclusiva de coortes pareadas, foi realizada comparação de incidência de recidiva locorregional entre 1137 sujeitos no grupo exposto ao enxerto adiposo, e 1874 sujeitos no grupo não exposto. Não se observou diferença significativa entre os grupos, em relação ao desfecho avaliado.

Uma das limitações da metanálise de Krastev et al., 2018⁴⁵ é que a maioria dos estudos incluídos apresentava um Período 2 curto, próximo a três anos. Uma vez que o objetivo do estudo seja a análise de recidiva de doença, é relevante que o tempo de seguimento seja relativamente longo, idealmente de pelo menos cinco anos após a realização do enxerto adiposo. O estudo de coorte pareada de Petit et al., 2013⁴⁶ incluindo apenas pacientes com diagnóstico de carcinoma in situ apresentou, inicialmente, resultados desfavoráveis à segurança oncológica do lipofilling. Numa mediana de Período 2 de 38 e 42 meses, respectivamente, para os grupos exposto e não-exposto ao enxerto adiposo, observou-se um aumento no risco de recidiva local para o grupo exposto (incidência cumulativa de recidiva local em cinco anos de 18% e 3%, $P = 0,02$). Em estudo posterior – avaliando outra série de pacientes – Petit et al., 2017³⁸ destacam que após um seguimento mais longo da série de pacientes anterior, não mais se observou diferenças estatísticas significativas de recidiva entre os grupos – até o momento, os dados atualizados não foram publicados. Além do tamanho amostral limitado do estudo (59 e 118 pacientes, respectivamente, nos grupos lipofilling e controle), o qual poderia resultar em um erro aleatório, outra possível justificativa para a

diferença observada nos resultados é de que um tempo de seguimento próximo a três anos seja um intervalo curto para uma conclusão segura sobre o tema.

Apesar de publicação recente de duas revisões sistemáticas com metanálise,^{55, 56} com foco na segurança oncológica do enxerto adiposo, o estudo de Krastev et al., 2018⁴⁵ ainda se apresenta como melhor evidência sobre o tema. Em uma delas,⁵⁵ analisou-se a segurança oncológica do enxerto adiposo para reconstrução mamária após cirurgia conservadora de mama. Nesse estudo não se considerou a sobreposição de populações de diferentes estudos publicados por um mesmo autor. Houve inclusão de três estudos de Petit et al.^{38, 46, 51} Outra revisão sistemática⁵⁶ falhou em selecionar todas as coortes pareadas publicadas^{39, 42} – ou seja, os estudos com melhor nível de evidência sobre a questão – até a data estabelecida de última busca nas bases de dados. Ademais, nessa mesma revisão, houve seleção de um estudo inadequado⁵⁷ para inclusão na análise quantitativa integrada: todos os pacientes incluídos no estudo realizaram reconstrução mamária com enxerto adiposo. Logo, não há como estabelecer comparação entre diferenças em risco de recidiva de pacientes expostos e não-expostos ao enxerto adiposo.

Posteriormente à metanálise de Krastev et al., 2018,⁴⁵ novas coortes pareadas^{47-49, 58} com metodologia rigorosa similar às anteriores foram publicadas. O presente estudo selecionou nove coortes pareadas para a análise quantitativa integrada. Desse modo, obteve-se um aumento quantitativo considerável em ambos os grupos de coortes, em comparação com a metanálise prévia⁴⁵ (de 1137 para 1590 pacientes no grupo exposto ao enxerto adiposo, e de 1478 para 2657 pacientes no grupo controle). Deve-se ressaltar também que a maioria das coortes mais recentes⁴⁷⁻⁴⁹ apresentaram um Período 2 mais longo do que os estudos anteriores, como apresentado na *Tabelas 3* e na *Tabela Suplementar S2*. De acordo com a maioria dos estudos clínicos anteriores, no presente estudo, não se observou diferença significativa de recidiva entre os grupos, para nenhum dos desfechos analisados.

Destacam-se algumas limitações em nosso estudo. Quando necessário, esforços foram feitos para contatar os autores das coortes e obter dados adicionais relevantes dos estudos, porém a correspondência nem sempre foi recíproca. Outra principal limitação foi em relação à análise estatística. As coortes apresentaram seus resultados em desfechos de sobrevida ou incidência cumulativa de recidiva de doença. Esses desfechos avaliam eventos tempo-dependentes, os quais consideram não só o número de eventos, mas também o intervalo de tempo para a ocorrência do evento. Logo, na indisponibilidade de dados individuais das pacientes de cada coorte, esforços foram feitos no intuito de integrar dados sumários dos estudos, em medidas de efeito de recidiva ou sobrevida, adequadas para análise de eventos tempo-dependentes, em razão de riscos (HR). Entretanto, nem todos os estudos apresentam seus desfechos nessa medida de efeito. Em seguida, aventou-se a possibilidade de manipulação cuidadosa de dados sumários publicados,⁵⁹ para obtenção de estimativas de medidas de efeito de recidiva ou sobrevida, em razão de riscos, que integrassem necessariamente doas as coortes selecionadas para o desfecho primário – de maneira a evitar um viés de seleção de desfechos. No entanto, as diferentes escolhas de apresentação dos resultados das coortes impossibilitaram a obtenção de uma medida de efeito sumária com inclusão indispensável de todos os estudos. Como alternativa, a medida de efeito selecionada para o desfecho primário de recidiva locorregional foi a razão das taxas de incidência, a qual permite a correção da variação de intervalo de seguimento entre os estudos, e também entre os grupos de um mesmo estudo. Contudo, não foi possível aplicá-la para os subgrupos analisados, devido à indisponibilidade de dados de tempo médio de seguimento especificamente dos subgrupos avaliados. Portanto, nesses desfechos secundários foi utilizado como medida de efeito, o risco relativo de incidência.

No presente estudo, não se observou aumento no risco de recidiva locorregional decorrente de lipoenxertia, inclusive na análise por tipo de cirurgia oncológica ou histologia

tumoral. Nossa metanálise com integração de resultados de nove coortes pareadas, as quais representam os estudos individuais com maior nível de evidência sobre o tema, além de inclusão de uma série de estudos recentes com intervalo de seguimento mais longo após a lipoenxertia em comparação com a maioria das coortes prévias, fortalece a evidência favorável à segurança oncológica do enxerto autólogo de gordura, como método de reconstrução mamária após tratamento cirúrgico do câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363-85.
2. Juhl AA, Karlsson P, Damsgaard TE. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(9):1192-202.
3. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):157-69.
4. van Turnhout AA, Fuchs S, Lisabeth-Broné K, Vriens-Nieuwenhuis EJC, van der Sluis WB. Surgical Outcome and Cosmetic Results of Autologous Fat Grafting After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of 222 Fat Grafting Sessions in 109 Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(6):1334-41.
5. Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4521-8.
6. Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(4):897-912.
7. Cohen O, Lam G, Karp N, Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(3):382e-92e.
8. Biazus JV, Falcão CC, Parizotto AC, Stumpf CC, Cavalheiro JA, Schuh F, et al. Immediate Reconstruction with Autologous fat Transfer Following Breast-Conserving Surgery. *Breast J.* 2015;21(3):268-75.

9. Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L. Fat grafting and breast reconstruction with implant: another option for irradiated breast cancer patients. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(2):317-29.
10. Bennett KG, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Wilkins EG, Mehrara BJ, et al. Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg.* 2017;152(10):944-50.
11. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, Young VL, Hume KM, Crotty CA, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(1):35-46.
12. 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(2):159-65.
13. 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(2):341-6.
14. Mineda K, Kuno S, Kato H, Kinoshita K, Doi K, Hashimoto I, et al. Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(5):1064-72.
15. Kokai LE, Traktuev DO, Zhang L, Merfeld-Clauss S, DiBernardo G, Lu H, et al. Adipose Stem Cell Function Maintained with Age: An Intra-Subject Study of Long-Term Cryopreserved Cells. *Aesthet Surg J.* 2017;37(4):454-63.
16. 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;5(3):613-33.

17. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res.* 2007;100(9):1249-60.
18. Zimmerlin L, Donnenberg AD, Rubin JP, Basse P, Landreneau RJ, Donnenberg VS. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(1-2):93-106.
19. Schweizer R, Tsuji W, Gorantla VS, Marra KG, Rubin JP, Plock JA. The role of adipose-derived stem cells in breast cancer progression and metastasis. *Stem Cells Int.* 2015;2015:120949.
20. Kucerova L, Skolekova S, Matuskova M, Bohac M, Kozovska Z. Altered features and increased chemosensitivity of human breast cancer cells mediated by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Cancer.* 2013;13:535.
21. Chandler EM, Seo BR, Califano JP, Andresen Eguiluz RC, Lee JS, Yoon CJ, et al. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(25):9786-91.
22. Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. *Mol Cell Biochem.* 2013;383(1-2):13-20.
23. Zhao Y, Gao J, Lu F. Human adipose-derived stem cell adipogenesis induces paracrine regulation of the invasive ability of MCF-7 human breast cancer cells. *Exp Ther Med.* 2013;6(4):937-42.
24. Rowan BG, Gimble JM, Sheng M, Anbalagan M, Jones RK, Frazier TP, et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PLoS One.* 2014;9(2):e89595.

25. Tsuji W, Valentin JE, Marra KG, Donnenberg AD, Donnenberg VS, Rubin JP. An Animal Model of Local Breast Cancer Recurrence in the Setting of Autologous Fat Grafting for Breast Reconstruction. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(1):125-34.
26. Orbay H, Hinchcliff KM, Charvet HJ, Sahar DE. Fat Graft Safety after Oncologic Surgery: Addressing the Contradiction between In Vitro and Clinical Studies. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(6):1489-99.
27. Silva MMA, Kokai LE, Donnenberg VS, Fine JL, Marra KG, Donnenberg AD, et al. Oncologic Safety of Fat Grafting for Autologous Breast Reconstruction in an Animal Model of Residual Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(1):103-12.
28. 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.
29. Riggio E, Bordoni D, Nava MB. Oncologic surveillance of breast cancer patients after lipofilling. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(4):728-35.
30. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, Baroni G, Galie M, Molino AM, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(4):475-80.
31. Myckatyn TM, Wagner IJ, Mehrara BJ, Crosby MA, Park JE, Qaqish BF, et al. Cancer Risk after Fat Transfer: A Multicenter Case-Cohort Study. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):11-8.
32. Seth AK, Hirsch EM, Kim JY, Fine NA. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5):984-90.

33. Kim HY, Jung BK, Lew DH, Lee DW. Autologous Fat Graft in the Reconstructed Breast: Fat Absorption Rate and Safety based on Sonographic Identification. *Arch Plast Surg.* 2014;41(6):740-7.
34. Masia J, Bordoni D, Pons G, Liuzza C, Castagnetti F, Falco G. Oncological safety of breast cancer patients undergoing free-flap reconstruction and lipofilling. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):612-6.
35. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, 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):385-93.
36. Mazur S, Zołocińska A, Siennicka K, Janik-Kosacka K, Chrapusta A, Pojda Z. Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction - SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(8):1085-90.
37. Khan LR, Raine CR, Dixon JM. Immediate lipofilling in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(8):1402-8.
38. 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):1292-6.
39. 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):1263-75.
40. 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):243-8.
41. Fertsch S, Hagouan M, Munder B, Schulz T, Abu-Ghazaleh A, Schaberick J, et al. Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after

DIEP-flap reconstruction and lipofilling-a matched cohort study with 200 patients. *Gland Surg.* 2017;6(4):315-23.

42. 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.

43. Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, Goodacre TE, Orgill DP. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(2):143-61.

44. De Decker M, De Schrijver L, Thiessen F, Tondu T, Van Goethem M, Tjalma WA. Breast cancer and fat grafting: efficacy, safety and complications-a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:100-8.

45. 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. *Br J Surg.* 2018;105(9):1082-97.

46. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1479-84.

47. Stumpf CC, Zucatto Â, Cavalheiro JAC, de Melo MP, Cericato R, Damin APS, et al. Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2020.

48. Sorrentino L, Regolo L, Scoccia E, Petrolo G, Bossi D, Albasini S, et al. Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(10):1827-34.

49. Tukiama R, Vieira RAC, Facina G, da Cunha Leal P, Zucca-Matthes G. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. *Plast Reconstr Surg*. 2021.
50. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
51. 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(3):582-8.
52. Jarde A, Losilla J-M, Vives J, et al. Q-Coh: A tool to screen the methodological quality of cohort studies in systematic reviews and meta-analyses. *Int J Clin Health Psychol*. May 2013;13(2):138-146. doi:10.1016/S1697-2600(13)70017-6.
53. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(3):775-85; discussion 86-7.
54. Fregnani J, Carvalho AL, Paranhos FRL, et al. Ethics of the use of placebos in clinical research: a proposal for decision-making algorithms. *Revista Bioética*. Dec 2015; 23(3):456-66. doi:10.1590/1983-80422015233082.
55. Tayeh S, Muktar S, Wazir U, Carmichael AR, Al-Fardan Z, Kasem A, et al. Is Autologous Fat Grafting an Oncologically Safe Procedure following Breast Conserving Surgery for Breast Cancer? A Comprehensive Review. *J Invest Surg*. 2020:1-10.
56. Wang K, Dai Y, Pan Y, Cheng P, Jin X. Local-regional recurrence risk after autologous fat grafting in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2020;121(3):435-40.

57. Mirzabeigi MN, Lanni M, Chang CS, Stark RY, Kovach SJ, Wu LC, et al. Treating Breast Conservation Therapy Defects with Brava and Fat Grafting: Technique, Outcomes, and Safety Profile. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(3):372e-81e.
58. Casarrubios JM, Francés M, Fuertes V, Singer M, Navarro C, García-Duque O, et al. Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. *Gland Surg*. 2021;10(3):914-23.
59. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHA, R. A.; FOWLER, A. J.; HERLIN, C.; GOODACRE, T. E. *et al.* Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**, v. 68, n. 2, p. 143-161, Feb 2015.

BENNETT, K. G.; QI, J.; KIM, H. M.; HAMILL, J. B. *et al.* Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. **JAMA Surg**, v. 152, n. 10, p. 944-950, Oct 2017.

BIAZUS, J. V.; FALCÃO, C. C.; PARIZOTTO, A. C.; STUMPF, C. C. *et al.* Immediate Reconstruction with Autologous fat Transfer Following Breast-Conserving Surgery. **Breast J**, v. 21, n. 3, p. 268-275, 2015 May-Jun 2015.

BIAZUS, J. V.; STUMPF, C. C.; MELO, M. P.; ZUCATTO, A. E. *et al.* Breast-Conserving Surgery with Immediate Autologous Fat Grafting Reconstruction: Oncologic Outcomes. **Aesthetic Plast Surg**, v. 42, n. 5, p. 1195-1201, Oct 2018.

BRENELLI, F.; RIETJENS, M.; DE LORENZI, F.; PINTO-NETO, A. *et al.* Oncological safety of autologous fat grafting after breast conservative treatment: a prospective evaluation. **Breast J**, v. 20, n. 2, p. 159-165, Mar-Apr 2014.

CASARRUBIOS, J. M.; FRANCÉS, M.; FUERTES, V.; SINGER, M. *et al.* Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. **Gland Surg**, v. 10, n. 3, p. 914-923, Mar 2021.

CHANDLER, E. M.; SEO, B. R.; CALIFANO, J. P.; ANDRESEN EGUILUZ, R. C. *et al.* Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n. 25, p. 9786-9791, Jun 2012.

COHEN, O.; LAM, G.; KARP, N.; CHOI, M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. **Plast Reconstr Surg**, v. 140, n. 3, p. 382e-392e, Sep 2017.

COLEMAN, S. R. Hand rejuvenation with structural fat grafting. **Plast Reconstr Surg**, v. 110, n. 7, p. 1731-1744; discussion 1745-1737, Dec 2002.

COLEMAN, S. R.; SABOEIRO, A. P. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. **Plast Reconstr Surg**, v. 119, n. 3, p. 775-785; discussion 786-777, Mar 2007.

COLLEONI, M.; SUN, Z.; PRICE, K. N.; KARLSSON, P. *et al.* Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. **J Clin Oncol**, v. 34, n. 9, p. 927-935, Mar 2016.

DE DECKER, M.; DE SCHRIJVER, L.; THIESSEN, F.; TONDU, T. *et al.* Breast cancer and fat grafting: efficacy, safety and complications-a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 207, p. 100-108, Dec 2016.

DE LORENZI, F.; LOHSIRIWAT, V.; PETIT, J. Y. In response to: Rigotti G, Marchi A, Stringhini P *et al.* "Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction". **Aesth Plast Surg** 2010; 34: 475. *Aesthetic Plast Surg*, v. 35, n. 1, p. 132-133, Feb 2011.

DEVARAJAN, E.; SONG, Y. H.; KRISHNAPPA, S.; ALT, E. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer lines is mediated through PDGF-D released by tissue-resident stem cells. **Int J Cancer**, v. 131, n. 5, p. 1023-1031, Sep 2012.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE, G.; DAVIES, C.; GODWIN, J.; GRAY, R. *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771-784, Aug 27 2011.

ETERNO, V.; ZAMBELLI, A.; PAVESI, L.; VILLANI, L. *et al.* Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. **Oncotarget**, v. 5, n. 3, p. 613-633, Feb 15 2014.

FERTSCH, S.; HAGOUAN, M.; MUNDER, B.; SCHULZ, T. *et al.* Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling-a matched cohort study with 200 patients. **Gland Surg**, v. 6, n. 4, p. 315-323, Aug 2017.

FISHER, B.; COSTANTINO, J.; REDMOND, C.; POISSON, R. *et al.* A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. **N Engl J Med**, v. 320, n. 8, p. 479-484, Feb 23 1989.

GALE, K. L.; RAKHA, E. A.; BALL, G.; TAN, V. K. *et al.* A case-controlled study of the oncologic safety of fat grafting. **Plast Reconstr Surg**, v. 135, n. 5, p. 1263-1275, May 2015.

GIMBLE, J. M.; KATZ, A. J.; BUNNELL, B. A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. **Circ Res**, v. 100, n. 9, p. 1249-1260, May 2007.

GUTOWSKI, K. A.; FORCE, A. F. G. T. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. **Plast Reconstr Surg**, v. 124, n. 1, p. 272-280, Jul 2009.

HAMOOD, R.; HAMOOD, H.; MERHASIN, I.; KEINAN-BOKER, L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. **Breast Cancer Res Treat**, v. 167, n. 1, p. 157-169, 01 2018.

JUHL, A. A.; KARLSSON, P.; DAMSGAARD, T. E. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: A randomized controlled trial. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**, v. 69, n. 9, p. 1192-1202, Sep 2016.

KHAN, L. R.; RAINE, C. R.; DIXON, J. M. Immediate lipofilling in breast conserving surgery. **Eur J Surg Oncol**, v. 43, n. 8, p. 1402-1408, Aug 2017.

KIM, H. Y.; JUNG, B. K.; LEW, D. H.; LEE, D. W. Autologous Fat Graft in the Reconstructed Breast: Fat Absorption Rate and Safety based on Sonographic Identification. **Arch Plast Surg**, v. 41, n. 6, p. 740-747, Nov 2014.

KLING, R. E.; MEHRARA, B. J.; PUSIC, A. L.; YOUNG, V. L. *et al.* Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. **Plast Reconstr Surg**, v. 132, n. 1, p. 35-46, Jul 2013.

KOKAI, L. E.; TRAKTUEV, D. O.; ZHANG, L.; MERFELD-CLAUSS, S. *et al.* Adipose Stem Cell Function Maintained with Age: An Intra-Subject Study of Long-Term Cryopreserved Cells. **Aesthet Surg J**, v. 37, n. 4, p. 454-463, 04 2017.

KRASTEV, T.; VAN TURNHOUT, A.; VRIENS, E.; SMITS, L. *et al.* Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association With Cancer Relapse in Patients With Breast Cancer. **JAMA Surg**, v. 154, n. 1, p. 56-63, Jan 1 2019.

KRASTEV, T. K.; SCHOP, S. J.; HOMMES, J.; PIATKOWSKI, A. A. *et al.* Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. **Br J Surg**, v. 105, n. 9, p. 1082-1097, 08 2018.

KRONOWITZ, S. J.; MANDUJANO, C. C.; LIU, J.; KUERER, H. M. *et al.* Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. **Plast Reconstr Surg**, v. 137, n. 2, p. 385-393, Feb 2016.

KUCEROVA, L.; SKOLEKOVA, S.; MATUSKOVA, M.; BOHAC, M. *et al.* Altered features and increased chemosensitivity of human breast cancer cells mediated by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. **BMC Cancer**, v. 13, p. 535, Nov 2013.

LIN, R.; WANG, S.; ZHAO, R. C. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. **Mol Cell Biochem**, v. 383, n. 1-2, p. 13-20, Nov 2013.

MASIA, J.; BORDONI, D.; PONS, G.; LIUZZA, C. *et al.* Oncological safety of breast cancer patients undergoing free-flap reconstruction and lipofilling. **Eur J Surg Oncol**, v. 41, n. 5, p. 612-616, May 2015.

MAZUR, S.; ZOŁOCIŃSKA, A.; SIENNICKA, K.; JANIK-KOSACKA, K. *et al.* Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction - SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients. **Adv Clin Exp Med**, v. 27, n. 8, p. 1085-1090, Aug 2018.

MESTAK, O.; HROMADKOVA, V.; FAJFROVA, M.; MOLITOR, M. *et al.* Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. **Ann Surg Oncol**, v. 23, n. 3, p. 776-781, Mar 2016.

MILLER, K. D.; NOGUEIRA, L.; MARIOTTO, A. B.; ROWLAND, J. H. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA Cancer J Clin**, v. 69, n. 5, p. 363-385, Sep 2019.

MINEDA, K.; KUNO, S.; KATO, H.; KINOSHITA, K. *et al.* Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. **Plast Reconstr Surg**, v. 133, n. 5, p. 1064-1072, May 2014.

MUEHLBERG, F. L.; SONG, Y. H.; KROHN, A.; PINILLA, S. P. *et al.* Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. **Carcinogenesis**, v. 30, n. 4, p. 589-597, Apr 2009.

MYCKATYN, T. M.; WAGNER, I. J.; MEHRARA, B. J.; CROSBY, M. A. *et al.* Cancer Risk after Fat Transfer: A Multicenter Case-Cohort Study. **Plast Reconstr Surg**, v. 139, n. 1, p. 11-18, Jan 2017.

ORBAY, H.; HINCHCLIFF, K. M.; CHARVET, H. J.; SAHAR, D. E. Fat Graft Safety after Oncologic Surgery: Addressing the Contradiction between In Vitro and Clinical Studies. **Plast Reconstr Surg**, v. 142, n. 6, p. 1489-1499, 12 2018.

PETIT, J. Y.; BOTTERI, E.; LOHSIRIWAT, V.; RIETJENS, M. *et al.* Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. **Ann Oncol**, v. 23, n. 3, p. 582-588, Mar 2012.

PETIT, J. Y.; LOHSIRIWAT, V.; CLOUGH, K. B.; SARFATI, I. *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**, v. 128, n. 2, p. 341-346, Aug 2011.

PETIT, J. Y.; MAISONNEUVE, P.; ROTMENSZ, N.; BERTOLINI, F. *et al.* Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. **Plast Reconstr Surg**, v. 139, n. 6, p. 1292-1296, Jun 2017.

PETIT, J. Y.; RIETJENS, M.; BOTTERI, E.; ROTMENSZ, N. *et al.* Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. **Ann Oncol**, v. 24, n. 6, p. 1479-1484, Jun 2013.

PINELL-WHITE, X. A.; ETRA, J.; NEWELL, M.; TUSCANO, D. *et al.* Radiographic Implications of Fat Grafting to the Reconstructed Breast. **Breast J**, v. 21, n. 5, p. 520-525, Sep-Oct 2015.

Report on autologous fat transplantation. ASPRS Ad-Hoc Committee on New Procedures, September 30, 1987. **Plast Surg Nurs**, v. 7, n. 4, p. 140-141, Winter 1987.

RIGGIO, E.; BORDONI, D.; NAVA, M. B. Oncologic surveillance of breast cancer patients after lipofilling. **Aesthetic Plast Surg**, v. 37, n. 4, p. 728-735, Aug 2013.

RIGOTTI, G.; MARCHI, A.; STRINGHINI, P.; BARONI, G. *et al.* Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. **Aesthetic Plast Surg**, v. 34, n. 4, p. 475-480, Aug 2010.

ROWAN, B. G.; GIMBLE, J. M.; SHENG, M.; ANBALAGAN, M. *et al.* Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e89595, 2014.

SALGARELLO, M.; VISCONTI, G.; BARONE-ADESI, L. Fat grafting and breast reconstruction with implant: another option for irradiated breast cancer patients. **Plast Reconstr Surg**, v. 129, n. 2, p. 317-329, Feb 2012.

SCHWEIZER, R.; TSUJI, W.; GORANTLA, V. S.; MARRA, K. G. *et al.* The role of adipose-derived stem cells in breast cancer progression and metastasis. **Stem Cells Int**, v. 2015, p. 120949, 2015.

SETH, A. K.; HIRSCH, E. M.; KIM, J. Y.; FINE, N. A. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. **Plast Reconstr Surg**, v. 130, n. 5, p. 984-990, Nov 2012.

SILVA, M. M. A.; KOKAI, L. E.; DONNENBERG, V. S.; FINE, J. L. *et al.* Oncologic Safety of Fat Grafting for Autologous Breast Reconstruction in an Animal Model of Residual Breast Cancer. **Plast Reconstr Surg**, v. 143, n. 1, p. 103-112, 01 2019.

SILVA-VERGARA, C.; FONTDEVILA, J.; WESHAHY, O.; YUSTE, M. *et al.* Breast Cancer Recurrence Is not Increased With Lipofilling Reconstruction: A Case-Controlled Study. **Ann Plast Surg**, v. 79, n. 3, p. 243-248, Sep 2017.

SIMON, S. D.; BINES, J.; WERUTSKY, G.; NUNES, J. S. *et al.* Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **Breast**, v. 44, p. 113-119, Apr 2019.

SORRENTINO, L.; REGOLO, L.; SCOCCIA, E.; PETROLO, G. *et al.* Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. **Eur J Surg Oncol**, v. 45, n. 10, p. 1827-1834, Oct 2019.

STRONG, A. L.; CEDERNA, P. S.; RUBIN, J. P.; COLEMAN, S. R. *et al.* The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. **Plast Reconstr Surg**, v. 136, n. 4, p. 897-912, Oct 2015.

STUMPF, C. C.; ZUCATTO, Â.; CAVALHEIRO, J. A. C.; DE MELO, M. P. *et al.* Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. **Breast Cancer Res Treat**, Feb 2020.

STURTZ, L. A.; DEYARMIN, B.; VAN LAAR, R.; YARINA, W. *et al.* Gene expression differences in adipose tissue associated with breast tumorigenesis. **Adipocyte**, v. 3, n. 2, p. 107-114, Apr 1 2014.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, Feb 2021.

TSUJI, W.; VALENTIN, J. E.; MARRA, K. G.; DONNENBERG, A. D. *et al.* An Animal Model of Local Breast Cancer Recurrence in the Setting of Autologous Fat Grafting for Breast Reconstruction. **Stem Cells Transl Med**, v. 7, n. 1, p. 125-134, 01 2018.

TUKIAMA, R.; VIEIRA, R. A. C.; FACINA, G.; DA CUNHA LEAL, P. *et al.* Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. **Plast Reconstr Surg**, May 2021.

VAN TURNHOUT, A. A.; FUCHS, S.; LISABETH-BRONÉ, K.; VRIENS-NIEUWENHUIS, E. J. C. *et al.* Surgical Outcome and Cosmetic Results of Autologous Fat Grafting After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of 222 Fat Grafting Sessions in 109 Patients. **Aesthetic Plast Surg**, v. 41, n. 6, p. 1334-1341, Dec 2017.

WALTER, M.; LIANG, S.; GHOSH, S.; HORNSBY, P. J. *et al.* Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells. **Oncogene**, v. 28, n. 30, p. 2745-2755, Jul 2009.

WAZIR, U.; EL HAGE CHEHADE, H.; HEADON, H.; OTEIFA, M. *et al.* Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. **Anticancer Res**, v. 36, n. 9, p. 4521-4528, Sep 2016.

YOSHIMURA, K.; COLEMAN, S. R. Complications of Fat Grafting: How They Occur and How to Find, Avoid, and Treat Them. **Clin Plast Surg**, v. 42, n. 3, p. 383-388, ix, Jul 2015.

ZHAO, Y.; GAO, J.; LU, F. Human adipose-derived stem cell adipogenesis induces paracrine regulation of the invasive ability of MCF-7 human breast cancer cells. **Exp Ther Med**, v. 6, n. 4, p. 937-942, Oct 2013.

ZIMMERLIN, L.; DONNENBERG, A. D.; RUBIN, J. P.; BASSE, P. *et al.* Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. **Tissue Eng Part A**, v. 17, n. 1-2, p. 93-106, Jan 2011.

ANEXO A. PRISMA checklist do segundo artigo científico

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	64
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	66, 67
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	68-70
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	71 (+ Tabela 1)
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	71-73 (+ Tabela 1)
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	72, 73
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Tabela S1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	73 (+ Fig. 2)
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	73
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	71
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	74
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	74-75
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	75

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	75
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	75
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	76, 77 (+ Fig. 2)
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	78, 79 (+ Tabela 3)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	77 (+ Tabela 2)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	81 (+ Figs. 3 -7)
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	81 (+ Figs. 3 -7)
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	83 (+ Fig. 8)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	81 (+ Figs. 4-7)
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	84-87
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	88
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	88, 89
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	65

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit: www.prisma-statement.org.