

ANGELA FRANCISCA TRINCONI

**Evolução oncológica de pacientes com
carcinoma avançado de mama submetidas à
reconstrução mamária imediata**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e
Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. José Aristodemo
Pinotti

São Paulo
2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Trinconi, Angela Francisca

Evolução oncológica de pacientes com carcinoma avançado de mama submetidas a reconstrução mamária imediata / Angela Francisca Trinconi. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: José Aristodemo Pinotti.

Descritores: 1.CARCINOMA DUCTAL DE MAMA 2.TERAPIA NEOADJUVANTE 3.MASTECTOMIA RADICAL 4.RETALHOS CIRÚRGICOS 5.TEMPO DE INTERNAÇÃO 6.SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA 7.SOBREVIVÊNCIA

USP/FM/SBD-123/06

DEDICATÓRIA

A Mateus,
razão de minha vida.

A Aroldo,
que compreendeu, estimulou e auxiliou esta nova escalada.

A meus pais,
que acreditaram em meu sonho de menina.

A meus irmãos,
que sempre foram meus exemplos de trabalho e merecimento.

A meus familiares e amigos,
pelas palavras de estímulo e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti pela sua ímpar experiência em medicina, especialmente em mastologia , com reconhecido mérito em educação.

À Prof. Dra. Ângela Maggio da Fonseca pelo seu interesse e estímulo à todos os pós-graduandos, e à especial atenção dedicada a esta dissertação.

Ao Prof. Dr. Fábio Rosa Carramaschi, que num primeiro momento acreditou na exeqüibilidade deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Alfredo Carlos Simões Dornellas Barros pelo incentivo.

Ao Dr. Luiz Carlos Baptista do Prado pela colaboração e opiniões.

Ao Sr. Antonio de Castro Bruni pelo tratamento estatístico desta dissertação.

A todos os colegas do Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que, com seu trabalho diário, contribuíram com a realização desta pesquisa.

Às pacientes que representam verdadeiras lições de vida e motivo para prosseguirmos adiante.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	11
3	MÉTODOS.....	13
3.1	Casuística.....	14
3.2	Propedêutica.....	16
3.3	Terapêutica.....	17
3.4	Análise estatística.....	19
4	RESULTADOS.....	21
4.1	Idade.....	22
4.2	Resposta à neoadjuvância.....	24
4.3	Tempo de permanência hospitalar	26
4.4	Início da adjuvância.....	28
4.5	Recidiva local.....	29
4.6	Tempo livre de doença.....	31
4.7	Tempo total de sobrevida.....	33
4.8	Relação faixa etária e prognóstico.....	34
5	DISCUSSÃO.....	39
6	CONCLUSÕES.....	53
7	ANEXOS.....	55
8	REFERÊNCIAS.....	72

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

a C.	Antes de Cristo
data cir	Data da cirurgia
data meta	Data do diagnóstico da metástase
data rec-loc	Data do diagnóstico da recidiva local
data ult-cons	Data da última consulta
ed.	Edição
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FEC	Fluoruracil, epirrubicina e ciclofosfamida
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
M	Metástase
n	Número
N	Linfonodos axilares
n ciclos	Número de ciclos
p.	Página
QT	Quimioterapia
rec-loc	Recidiva local
RESP	Resposta
resp QT	Resposta à quimioterapia
RG	Registro geral
RMI	Reconstrução mamária imediata
T	Tamanho
T cir-adj	Tempo entre cirurgia e adjuvância
T hospital	Tempo de hospitalização
tipo cir	Tipo de cirurgia
TLD	Tempo livre de doença
TRAM	Retalho transverso músculo-cutâneo de reto-abdominal
TTS	Tempo total de sobrevida
UICC	União Internacional Contra o Câncer
cm	Centímetro
mg/m ²	Miligrama por metro quadrado
%	Porcentagem
=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que
≤	Menor ou igual a

Lista de figuras

- Figura 1 - Média de idade e procedimento cirúrgico
- Figura 2 - Resposta à quimioterapia neoadjuvante em número de pacientes, nos grupos estudados
- Figura 3 - Tempo de internação hospitalar, em dias, relacionado ao tipo de cirurgia executada nos grupos estudados
- Figura 4 - Avaliação do intervalo de tempo (em meses) transcorrido entre a cirurgia e a adjuvância nos grupos estudados
- Figura 5 - Distribuição dos casos de recidiva local, em número de pacientes, para os grupos com e sem TRAM
- Figura 6 - Tempo livre de doença
- Figura 7 - Sobrevida em função do tempo
- Figura 8 - Tempo livre de doença e faixa etária
- Figura 9 - Tempo total de sobrevida e faixa etária

Lista de tabelas

- Tabela 1 - Avaliação do fator idade (em anos) entre os grupos estudados
- Tabela 2 - Resposta à quimioterapia neoadjuvante
- Tabela 3 - Relação entre o tempo de hospitalização e o tipo de cirurgia (em dias)
- Tabela 4 - Comparação entre o intervalo de tempo (em meses) observado da cirurgia ao início da adjuvância para os grupos estudados
- Tabela 5 - Avaliação do número de casos de recidiva local por grupo
- Tabela 6 - Reconstrução mamária e tempo de sobrevida

RESUMO

TRINCONI, A.F. *Evolução oncológica de pacientes com carcinoma avançado de mama submetidas a reconstrução mamária imediata* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 86p.

Foram estudadas retrospectivamente 119 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama do tipo ductal invasivo, estágio clínico III, que, no período de março de 1992 a agosto de 1998, foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante com FEC (5-Fluorouracil, Epirrubicina e Ciclofosfamida) e mastectomia radical ou radical modificada seguida de tratamento adjuvante (rádio e/ou quimioterapia). Destas, 85 optaram pela reconstrução mamária imediata (RMI) do tipo TRAM (retalho transversal músculo-cutâneo de reto-abdominal) e 34 decidiram pela não reconstrução.

Dentre os parâmetros analisados destacam-se a idade das pacientes por grupo (44,1 anos com RMI e 50,9 anos sem RMI), a não associação da resposta à neoadjuvância e a realização da reconstrução, a diferença significativa entre os tempos de hospitalização para cada grupo (3,6 dias sem RMI e 6,2 dias com RMI) e a ausência de diferença significativa entre a data da cirurgia e o início da adjuvância.

Foram estudados, num tempo médio de seguimento de 52,7 meses, os casos de recidiva local e não se observou associação significativa entre recidiva local e RMI, assim como entre o tempo livre de doença e a opção pela reconstrução

imediate (tempo livre de doença médio = 65 meses sem RMI e 68 meses com TRAM), sendo o tempo total de sobrevida para os grupos com RMI de 94 meses e, sem RMI, 83 meses. Na análise da relação entre a faixa etária e o prognóstico, observou-se que quanto mais jovem a paciente pior o prognóstico da doença. O número de óbitos mostrou-se estatisticamente equivalente para os dois grupos.

Conclui-se que as pacientes portadoras de carcinoma de mama localmente avançado, estágio clínico III , quando avaliadas por um grupo multidisciplinar (mastologista, cirurgião plástico , oncologista clínico, radioterapeuta , fisioterapeuta, psicóloga e assistente social) , poderá se beneficiar da reconstrução mamária imediata, sem que isso interfira negativamente com o prosseguimento de seu tratamento clínico, bem como com sua evolução oncológica.

SUMMARY

TRINCONI, A.F. *Oncologic progression of patients with advanced breast carcinoma undergoing immediate breast reconstruction* [dissertation]. São Paulo: Medical School, Universidade de São Paulo; 2006. 85 p.

One hundred and nineteen patients diagnosed with invasive ductal carcinoma of the breast, stage III, were retrospectively studied. From March 1992 to August 1998, they were treated with neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC), radical mastectomy or modified radical mastectomy, followed by adjuvant treatment (radiotherapy and/or chemotherapy). Eight-five patients chose the immediate breast reconstruction (IBR) by means of TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous) flap and 34 chose not to undergo breast reconstruction.

The following parameters stood out: age per group (44.1 years with IBR *versus* 50.9 years with no IBR); no correlation between neoadjuvant therapy response and performance of breast reconstruction; significant difference between length of hospital stay for each group (3.6 days with no IBR *versus* 6.2 days with IBR) and no significant difference between the date of surgery and initiation of adjuvant therapy.

With a mean follow-up of 52.7 months, the local recurrence cases were studied and there was no significant correlation between local recurrence and IBR, as well as disease-free survival and option for immediate breast reconstruction

(mean disease-free survival of 65 months with no IBR and 68 months with TRAM). The overall survival for groups with IBR and without IBR was of 94 months and 83 months, respectively. As to age and prognosis, it was observed that the younger the patient, the worse the prognosis. The number of deaths was statistically equivalent for both groups.

It was concluded that patients with locally advanced breast carcinoma, stage III, evaluated by a multidisciplinary group (mastologists, plastic surgeons, oncologists, radiotherapists, physiotherapists, psychologists and social workers) may benefit from immediate breast reconstruction, with no further negative interference in the follow-up of their clinical treatment or in oncologic progression.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A função primordial do médico é zelar pela vida, não apenas pela vida vegetativa, mas, principalmente, pela vida com qualidade. Para aquele que se dedica ao tratamento de doentes com convívio direto, o objetivo da Medicina é evitar a morte, procurando todas as formas de combatê-la. Ao postar-se diante do doente, o médico provavelmente escolheria fazer como Sísifo que, conforme contam os gregos, enfureceu os Deuses do Olimpo quando aprisionou a Morte. Entretanto, a morte faz parte do ciclo da vida e dele não pode afastar-se.

As estatísticas publicadas em 2002 pelo Brasil – Sistema de Informação sobre Mortalidade, demonstram que as principais causas de óbito entre as mulheres são: doenças do aparelho cardio-circulatório (36,4%), neoplasias (17,1%) e doenças do aparelho respiratório (12,3%). Ainda segundo informações publicadas em 2005 pelo Brasil – Instituto Nacional do Câncer, as neoplasias que mais acometem o sexo feminino são, pela ordem de incidência:

câncer de pele não melanoma ,

câncer de mama,

câncer de colo uterino.

Estas três neoplasias são de diagnóstico relativamente fácil e não requerem métodos modernos de propedêutica complementar: apenas os exames físicos geral e ginecológico com o auxílio da mamografia e da colpocitologia oncótica seriam capazes de diagnosticar a grande maioria

destas duas últimas lesões. No entanto, conforme afirma Pinotti (1991) , “a capciosa história natural do câncer mamário se caracteriza por uma metastatização mais precoce do que aquela que imaginamos e por uma variedade individual evolutiva de cada caso tornando, muitas vezes, além de difícil, ineficiente um diagnóstico subclínico”. Desta forma, o diagnóstico de câncer ainda se faz tardiamente e, como comprovam os dados do Brasil - Registro Hospitalar de Câncer , publicados em relatório referente ao período 1994/1998, dos prontuários com informação adequada (o que corresponde apenas a 52,3% dos prontuários hospitalares), observa-se que mais de 50% dos pacientes chegam ao serviço hospitalar sem diagnóstico e com doença avançada (estádio III e IV), sendo este o principal motivo para a não realização do tratamento padronizado e recomendado pelo corpo médico e, portanto, reduzindo as chances de sucesso no tratamento. O mesmo pode ser observado em dados do Brasil – Instituto Nacional do Câncer de 2003, que estima que cerca de 60% dos tumores de mama são diagnosticados em estágio III e IV. Carramaschi et al., em 1992, referem que mais de 50% das pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da FMUSP apresentavam-se, àquela data, em estágios avançados da doença (estádios III ou IV).

A Medicina evoluiu, porém ainda há inúmeras barreiras culturais e sócio-econômicas a serem ultrapassadas.

A doença mamária aflige a humanidade desde os primórdios das civilizações. De acordo com inúmeros levantamentos históricos, o Edwin Smith Papyrus é o mais antigo documento médico conhecido, sendo um manuscrito

egípcio datado de 3000 a 2500 anos a.C., que discorre, entre várias outras doenças, sobre tumores mamários frios, duros e agressivos para os quais não havia tratamento. Daí até se chegar à era moderna da Medicina poucas luzes acenderam-se.

Em meados do século XIX, com a descoberta e o desenvolvimento da anestesia geral, com a aceitação dos conhecimentos sobre antissepsia e microbiologia, com a disseminação dos conceitos de biologia celular levando ao reconhecimento da existência de “células de câncer”, a medicina oncológica teve a oportunidade de desenvolver-se mais efetivamente.

A evolução até uma cirurgia padronizada e amplamente aceita para o tratamento do câncer de mama só ocorreu com Halsted que, a partir de 1889, passou a tratar suas pacientes no Johns Hopkins Hospital com uma cirurgia ampla, a mastectomia radical, onde, por incisão circular em torno da mama até o meio da clavícula, removia em bloco a glândula mamária, os músculos peitorais e a cadeia linfática axilar. Essa técnica baseava-se na teoria de que a disseminação do câncer ocorria pela via linfática. A cirurgia de Halsted resultou na mais importante melhora na sobrevida e controle global do câncer de mama que havia ocorrido até aquela época, sendo rapidamente difundida e aceita pela classe médica.

A maioria das modificações à cirurgia de Halsted foi relativamente pequena: houve os que tentaram ampliá-la, porém, os melhores resultados foram obtidos por Patey e Dyson que, em 1948, publicaram a técnica da mastectomia radical modificada, na qual a remoção do músculo grande peitoral

era deixada de lado sempre que este músculo estivesse livre de comprometimento neoplásico. Ainda seguindo o raciocínio de preservação local com menor agressividade, em 1965, Madden passou a empregar incisão elíptica com extensos retalhos de pele, removendo a mama e a fáscia do músculo grande peitoral, sem , no entanto, remover qualquer dos dois músculos peitorais, além da dissecação axilar em bloco envolvendo seus três níveis. As duas novas técnicas cirúrgicas se mostraram similares à mastectomia radical no que se refere ao resultado oncológico, garantindo idêntica melhora de sobrevida e baixa recorrência, porém com resultado estético e morbidade diminuídos.

Neste ponto a evolução da técnica operatória entrou em estagnação diante dos avanços das teorias de disseminação microscópica tumoral e do conceito de doença sistêmica, o que dirigiu as atenções para o desenvolvimento de um tratamento sistêmico adjuvante, a quimioterapia, cujo objetivo era a destruição das células tumorais liberadas para a corrente sanguínea.

Fisher et al. (1968) destacaram-se, a partir da década de 60, com inúmeros trabalhos científicos demonstrando a eficácia da complementação do tratamento com quimioterapia adjuvante , observando, após uma década, melhora da sobrevida e do tempo livre de doença.

Apesar de Keynes aplicar agulhas de rádio em tumores inoperáveis desde 1922, e em leitos operatórios a partir de 1939, observando redução do volume ou remissão tumoral completa e diminuição das taxas de recorrência local, foi

Fletcher et al. (1982) que sistematizaram o uso da radioterapia, demonstrando seu efeito positivo no tempo livre de doença e, até mesmo, sugerindo possível benefício à sobrevida.

A este segundo período de pesquisas, sucedeu-se a hipótese de tratamento conservador para o câncer de mama inicial, destacando-se o trabalho de Veronesi et al. que, em 1981, concluíram que o câncer de mama inicial (menor que 2 cm) poderia ser satisfatoriamente tratado com cirurgia conservadora (quadrantectomia e linfadenectomia axilar) seguida por radioterapia ipsilateral sem que este procedimento alterasse a perspectiva de tratabilidade da paciente quando comparada à mastectomia radical.

Estudos abrangendo neoplasias em estadiamento mais avançado somente foram realizados mais tardiamente, apesar de que Bonadonna et al. (1976 e 1978) passaram a tratar com quimioterapia primária, ou seja, pré-operatória, as pacientes portadoras de câncer de mama inoperável, induzindo resposta positiva em 89% dos casos, que foram a seguir tratados com radioterapia, atingindo taxa de remissão completa em 82,7%.

Hortobagyi et al. (1988) defenderam uma linha de tratamento para câncer primário de mama estágio III utilizando quimioterapia primária, cirurgia e radioterapia, uma vez que obtiveram resultados animadores em termos de sobrevida e tempo livre de doença. Em 1994, Veronesi et al. publicaram estudo realizado em pacientes com diagnóstico de câncer de mama avançado que receberam quimioterapia neoadjuvante e que, graças à redução tumoral, beneficiaram-se da cirurgia conservadora. Ainda assim, os próprios autores

concluem que a cirurgia escolhida depende da regressão tumoral , das margens de ressecção, do tamanho do tumor em relação à dimensão mamária, da extensão do componente intraductal e da possibilidade de resultado estético aceitável, caso contrário, a mastectomia com reconstrução parece-lhes ser o tratamento de escolha.

Fisher et al., em 1997, publicaram os resultados do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*, demonstrando que as pacientes portadoras de tumores mamários T1, T2 e T3 submetidas a tratamento quimioterápico pré-operatório com adriamicina e ciclofosfamida, evoluíam com resposta positiva (resposta completa, inferior ou superior a 50% ou doença estável) em 80% dos casos e diminuição da incidência de linfonodos positivos, favorecendo assim a opção por cirurgia conservadora.

No que tange à reconstrução mamária, podemos afirmar que este procedimento reconstrutivo após mastectomia demorou a ser considerado funcional em vez de cosmético, tendo sua evolução sido dificultada pelos inúmeros aspectos oncológicos envolvidos. As primeiras tentativas foram feitas utilizando-se tecidos da mama oposta. McCraw et al. referem que Tanzini, em 1896, descreveu o uso do retalho miocutâneo de músculo grande dorsal, mas permaneceu esquecido por muitos anos e só foi reintroduzido por Schneider em 1977. Devido à necessidade de se associar o uso de prótese para atingir o volume ideal, o retalho de grande dorsal foi superado pelo TRAM que, sistematizado e descrito por Hartrampf et al., em 1982, consiste de retalho musculocutâneo de reto-abdominal que, transposto para a área operada,

dispensa a associação com implante, gerando ótimo resultado estético local, além de propiciar efeito de abdominoplastia à área doadora.

De início as reconstruções eram realizadas tardiamente, após o término do tratamento adjuvante e, em média , 2 anos após a cirurgia oncológica.

No Brasil, pode-se ressaltar o pioneirismo de Pinotti e Baroudi que na década de 70, em Campinas, começaram a realizar a reconstrução mamária imediata.

Inúmeros autores, como Johnson et al. (1989), Petit et al. (1992), Carramaschi (1992), O'Brien et al. (1993), Elliott et al. (1993), Brenelli (1994), Godfrey et al. (1995), Kroll (1997), Sultan et al. (1997), Yeh et al. (1998), Sandelin et al. (1998), Newman et al. (1999) e Behnam et al. (2003) foram alguns que concordaram que a reconstrução mamária deveria ser executada no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia, pois, embora estenda o tempo do procedimento, favorece as pacientes do ponto de vista psicológico, propiciando bons resultados estéticos sem interferir com o tratamento adjuvante. Assim, a reconstrução mamária imediata passou a ser parte integrante do tratamento do câncer de mama.

O presente estudo toma por base apenas pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, no entanto, segundo Langlands (1995), “ não existe um claro consenso para uma definição apropriada do que constitui o câncer de mama localmente avançado, representando, como é, uma variedade de permutações de doença na mama e/ou nos linfonodos regionais” ou como define Swain e Lippman (1994), “o termo câncer de mama localmente

avançado pode ser aplicado a um grupo heterogêneo de pacientes com variados prognósticos”. Ainda analisando o tema, Valagussa et al. (1990) concluíram que “o câncer de mama localmente avançado apresenta-se como uma doença pleomórfica difícil de controlar por um longo período de tempo devido a sua freqüente apresentação como volumoso tumor e com alto risco de disseminação de micrometástases”.

Apesar de que pela classificação TNM (Anexo A) poder-se-ia englobar desde o estágio IIb (ou seja, T3N0) até o estágio IV (M1), este trabalho selecionou apenas as pacientes em estágio clínico III, com a finalidade de excluir os casos extremos que influenciariam mais diretamente o prognóstico, tais como aqueles em que não havia detecção de acometimento linfonodal (N0) ou os que já apresentavam metástases (M1).

Diante das várias formas da doença localmente avançada, diversas são também suas modalidades terapêuticas, que devem ser individualizadas caso a caso, e este é ainda tema de inúmeras pesquisas com novos medicamentos químico, endócrino ou imunoterápicos. O que se tem por base é que o câncer de mama localmente avançado deve ser tratado com esquema multiterapêutico a fim de se atingir o melhor resultado para a paciente em termos de recorrência e sobrevida. Vários trabalhos científicos abordam o assunto, porém, o que parece ser mais amplamente aceito é o uso de quimioterapia neoadjuvante como indutora de resposta tumoral seguida de cirurgia e tratamento adjuvante rádio, químico, endócrino e imunoterápico.

É neste contexto que se incluiu este projeto de pesquisa: avaliar se tudo o que podemos oferecer à paciente pode ser executado no menor tempo e com os melhores resultados.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo avaliar a evolução oncológica das mulheres portadoras de carcinoma invasivo e localmente avançado de mama (estádio clínico III) submetidas à quimioterapia neoadjuvante e mastectomia (radical ou radical modificada) com reconstrução mamária imediata , comparando-as àquelas que não realizaram reconstrução, enfatizando especificamente :

1. tempo de hospitalização;
2. inter – relação com adjuvância;
3. recidiva local;
4. tempo livre de doença;
5. tempo de sobrevida total .

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram estudadas retrospectivamente 119 mulheres com idade entre 25 e 70 anos (média etária = 46 anos) portadoras de adenocarcinoma ductal invasivo de mama no estágio clínico III (A ou B), tratadas entre março de 1992 e agosto de 1998. O esquema terapêutico proposto foi quimioterapia neoadjuvante com 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida e posterior mastectomia radical ou radical modificada, sendo que 85 pacientes optaram pela reconstrução mamária imediata com retalho transverso músculo-cutâneo de reto-abdominal (TRAM) e 34 não o fizeram. A seguir, todas complementaram o tratamento com químico e/ou radioterapia adjuvantes. O tempo de seguimento variou de 4,0 a 136,2 meses, com média de 52,7 meses.

O estudo englobou as pacientes tratadas no Centro de Referência da Saúde da Mulher, Nutrição , Alimentação e Desenvolvimento Infantil (CRSMNADI) Hospital Pérola Byington, em São Paulo / SP.

Para o estadiamento clínico oncológico das pacientes foi utilizada a Classificação TNM da UICC (*Classification of Malignant Tumors* , 1988) – Anexo A.

Foram considerados critérios de exclusão :

- **tratamento prévio** : como radioterapia

- **condições clínicas** : presença de patologias de base restritivas tais como diabetes *mellitus*, cardiopatia e/ou pneumopatia graves, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle ou coagulopatias;

- **condições cirúrgicas** : presença de cirurgia abdominal ampla prévia, múltiplas cicatrizes abdominais, cicatrização inestética (quelóide), obesidade e hábitos pessoais relacionados à alteração da capacidade de cicatrização (tabagismo);

- **condições psicológicas** : dúvida por parte da paciente quanto ao desejo real de realizar ou não a reconstrução mamária imediata, após ser conscientizada das complicações inerentes ao método e das possibilidades estéticas não previsíveis individualmente.

Para efeito de comparação, dos 119 prontuários estudados, que corresponderam a todas as observações disponíveis no período em estudo e que preencheram os critérios de inclusão supracitados, foram selecionados 2 grupos, de acordo com o tratamento cirúrgico a que se submeteram :

- **grupo I** : 34 pacientes tratadas com mastectomia radical ou radical modificada sem reconstrução mamária (casos 1 a 34 do Anexo B) ;

- **grupo II** : 85 pacientes submetidas a mastectomia radical ou radical modificada com RMI, utilizando-se o retalho miocutâneo pediculado do músculo reto-abdominal (TRAM) para a confecção da neomama (casos 35 a 119 do Anexo B).

Este estudo teve seu projeto de pesquisa avaliado e autorizado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (Anexo C).

3.2 Propedêutica

Ao darem entrada no ambulatório de mastologia, as pacientes responderam a anamnese padrão (Anexo D) e foram submetidas a exame físico mamário , objetivando-se estabelecer o estadiamento clínico dos tumores , segundo a classificação TNM.

Todos os tumores diagnosticados ao exame físico mamário foram submetidos a procedimentos diagnósticos, tais como: punção aspirativa com agulha fina (PAAF), biópsia com agulha grossa (trocater), ou biópsia incisional.

Dos dados cito e/ou histopatológicos obtidos foram considerados para este estudo exclusivamente os casos de adenocarcinoma ductal invasivo.

A partir do diagnóstico oncológico estabelecido, realizaram-se exames subsidiários de estadiamento, dentre os quais destacam-se : mamografia, radiografia de tórax, ultrassonografia pélvica e de abdome, cintilografia óssea, exames laboratoriais com finalidade geral (hemograma, glicemia, uréia e creatinina, urina I) e para avaliação do metabolismo hepático e ósseo (transaminases, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina). além de

marcador tumoral CA 15.3, eletrocardiograma e ecodopplercardiograma (os dois últimos como pré-requisitos para a quimioterapia primária).

3.3 Terapêutica

As 119 pacientes não apresentaram contra-indicações para quimioterapia e foram submetidas a tratamento neoadjuvante com FEC, nas doses de 5-Fluorouracil - 500 mg/m², Epirrubicina - 50 mg/m² e Ciclofosfamida - 500 mg/m², com a periodicidade da administração endovenosa entre 21 e 28 dias, sendo preconizados inicialmente 3 ciclos. Antecedendo cada novo ciclo foram realizados :

- exames laboratoriais com a finalidade de determinar a presença de anemia e/ou leucopenia e/ou plaquetopenia, o que, em caso positivo, retardaria o novo ciclo até a normalização hematológica;

- mensuração tumoral, sendo que nos casos de progressão da doença, aqui assumido como aumento das dimensões tumorais após o segundo ciclo de neoadjuvância, o tratamento quimioterápico primário foi suspenso e as pacientes encaminhadas para marcação de cirurgia, o que não as excluiu do estudo.

As pacientes inclusas foram as que mantiveram a indicação de mastectomia após a neoadjuvância, ou seja, doença estável ou em progressão, grande dimensão do tumor inicial , relação volume tumoral e mamário pequena, efeito estético da cirurgia conservadora inadequado.

A marcação de cirurgia foi realizada em reunião conjunta das disciplinas de Ginecologia – setor de Mastologia, Oncologia Clínica, Radioterapia , Anatomia Patológica e Cirurgia Plástica. Os fatores de risco clínicos foram previamente analisados pela avaliação clínica pré-operatória. Os fatores de exclusão cirúrgicos foram verificados pela equipe de Cirurgia Plástica que analisou caso-a-caso , definindo qual a melhor técnica de reconstrução, sendo que para nossa casuística foram consideradas apenas as pacientes cuja melhor técnica reconstrutora foi o TRAM , monopediculado (isto é, o retalho foi confeccionado a partir do pedículo da artéria epigástrica superior de um dos músculos retos) ou bipediculado (os dois retos-abdominais foram utilizados) . Equipes de Enfermagem, Psicologia , Fisioterapia e Serviço Social prestaram seu apoio sempre que necessário.

Uma vez concretizado o procedimento cirúrgico proposto, no momento da alta hospitalar, as pacientes foram encaminhadas para o tratamento adjuvante rádio e quimioterápico. Todas as que apresentaram resposta positiva à QT primária, ou seja, estabilização ou resposta parcial ou completa, tiveram seu esquema terapêutico mantido, ao passo que as que demonstraram resistência ao FEC passaram a receber outro esquema quimioterápico.

Todos os dados foram colhidos até a última consulta da paciente ou óbito, com data limite em agosto de 2004, o que resultou em tempo de seguimento de 4,0 a 136,2 meses, com média de 52,7 meses.

Uma vez consolidados os dados, estes foram transferidos para um arquivo do programa Excel (Anexo B) e, então, submetidos à análise estatística .

3.4 Análise Estatística

A técnica de Análise de Variância (ANOVA) foi utilizada para a comparação das médias observadas para os dois grupos (com e sem RMI por TRAM) e a estatística foi a F-Fischer para os seguintes dados :

1. idade das pacientes;
2. tempo de internação hospitalar;
3. tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante.

A associação entre recidiva local e grupo foi avaliada com base na técnica de Análise de Tabelas de Contingência, sendo a estatística utilizada para teste a de Qui Quadrado de Pearson.

Para a análise dos dados relativos ao tempo livre de doença e tempo total de sobrevida, ambos sujeitos a censura (perda da unidade amostral da coorte), foram aplicadas técnicas próprias para a análise de sobrevivência (tábuas de vida). A técnica de Kaplan & Meier foi utilizada para obtenção das curvas de sobrevivência e de tempo livre de doença. A estatística de Breslow foi utilizada para comparação das distribuições desses tempos para os dois grupos de interesse.

O nível de significância (alfa) adotado para este estudo foi de 5%. O nível descritivo (p) de todos os testes foi calculado e apresentado.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

O número total de pacientes pesquisadas foi de 119, sendo que 34 não fizeram a reconstrução mamária (grupo I), enquanto 85 realizaram o TRAM imediato (grupo II). Destas últimas , 4 casos foram de TRAM monopediculado e 81 de TRAM bipediculado , mas que para efeito de estudo foram considerados em conjunto.

Visto tratar-se de trabalho retrospectivo, houve a oportunidade de se verificar a evolução oncológica das pacientes a partir da cirurgia até sua última consulta ou óbito, ocorridos até agosto de 2004. O tempo mínimo de acompanhamento foi de 4,0 meses e o tempo máximo foi de 136,2 meses, obtendo-se a média de tempo de seguimento de 52,7 meses.

4.1 Idade

O grupo de pacientes submetidas à mastectomia com RMI por TRAM foi de mulheres mais jovens, tendo média das idades de 44,1 anos , enquanto o grupo que não realizou a RMI teve média etária de 50,9 anos (Figura 1). Esta diferença foi significativa, sendo $F(1;117) = 15,011$ com $p < 0,001$ (Tabela 1).

Figura 1 - Média de idade e procedimento cirúrgico

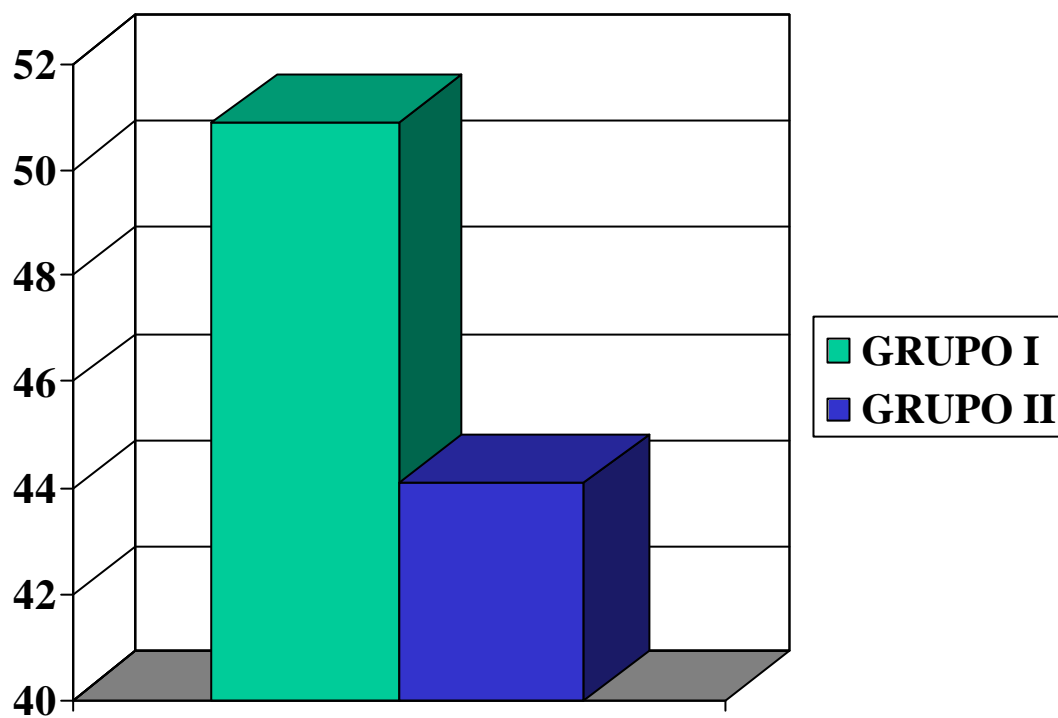


Tabela 1 - Avaliação do fator idade (em anos) entre os grupos estudados

	n	Média	Desvio	Limite inferior IC 95%	Limite superior IC 95%	Idade mínima	Idade máxima
GRUPO I	34	50,9	10,6	47,2	54,6	28	70
GRUPO II	85	44,1	7,9	42,4	45,8	25	64
TOTAL	119	46,0	9,2	44,4	47,7	25	70

p < 0,001

4.2 Resposta à neoadjuvância

A resposta à quimioterapia neoadjuvante com FEC , de acordo com os grupos com e sem RMI, está apresentada na Tabela 2 e Figura 2. Considerou-se resposta positiva quando, na vigência da neoadjuvância, houve estabilização ou redução das dimensões da neoplasia. A resposta foi considerada negativa nos casos de aumento das dimensões tumorais. O teste de associação indicou que a hipótese de independência não pode ser rejeitada, ou seja, não houve relação entre a opção pelo TRAM e o tipo de resposta obtido com a quimioterapia neoadjuvante. A estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 0,198$ com $p = 0,646$.

Figura 2 - Resposta à quimioterapia neoadjuvante, em número de pacientes, nos grupos estudados

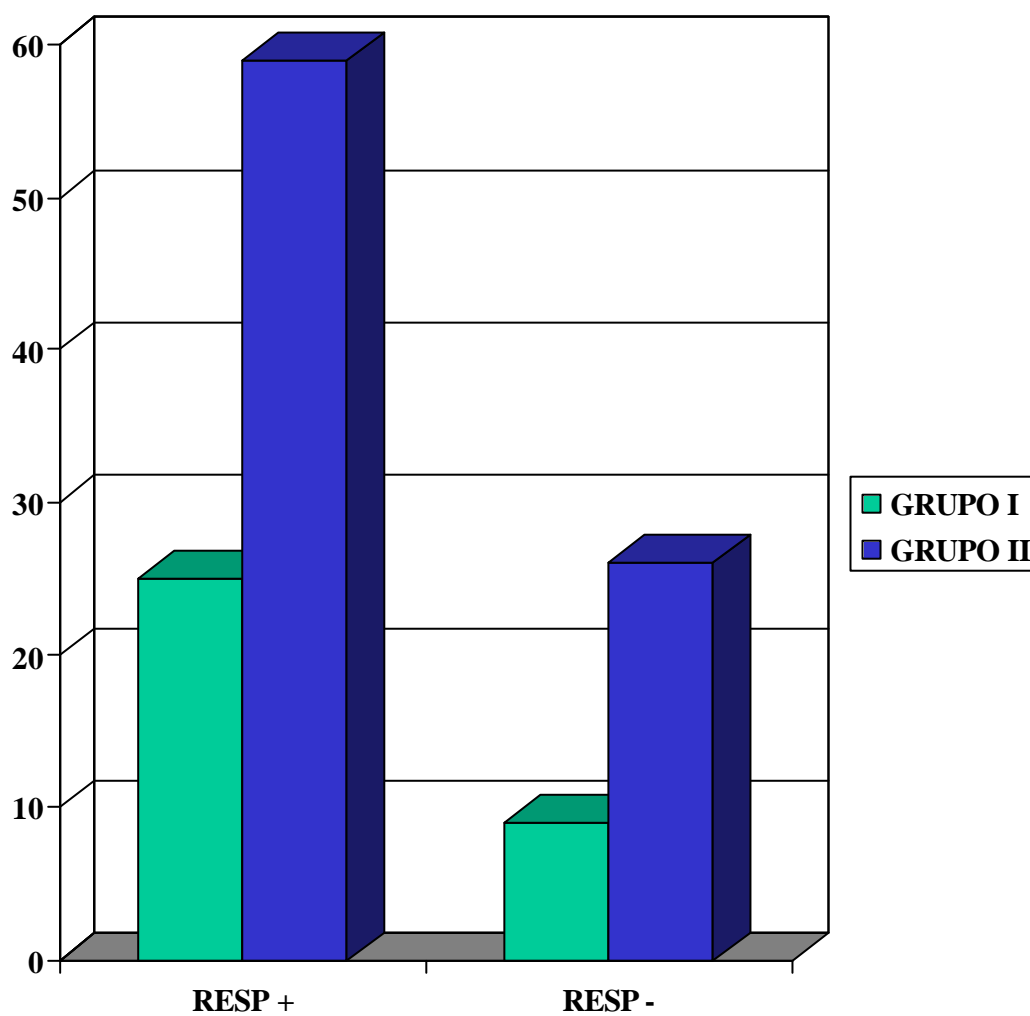


Tabela 2 - Resposta à quimioterapia neoadjuvante

RESPOSTA	GRUPO I	GRUPO II	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)
NEGATIVA	9 (26,5)	26 (30,6)	35 (29,4)
POSITIVA	25 (73,5)	59 (69,4)	84 (70,6)
TOTAL	34 (100,0)	85 (100,0)	119 (100,0)

p = 0,646

4.3 Tempo de permanência hospitalar

A diferença entre os tempos médios de internação hospitalar para os dois grupos avaliados foi considerada significativa, uma vez que o grupo sem RMI permaneceu, em média , 3,6 dias internado enquanto o grupo com TRAM imediato teve média de hospitalização de 6,2 dias (Figura 3 e Tabela 3).

A estatística do teste foi igual a $F(1 ; 117) = 12,771$ com $p = 0,001$.

Figura 3 - Tempo de internação hospitalar, em dias, relacionado ao
cirurgia executado nos grupos estudados

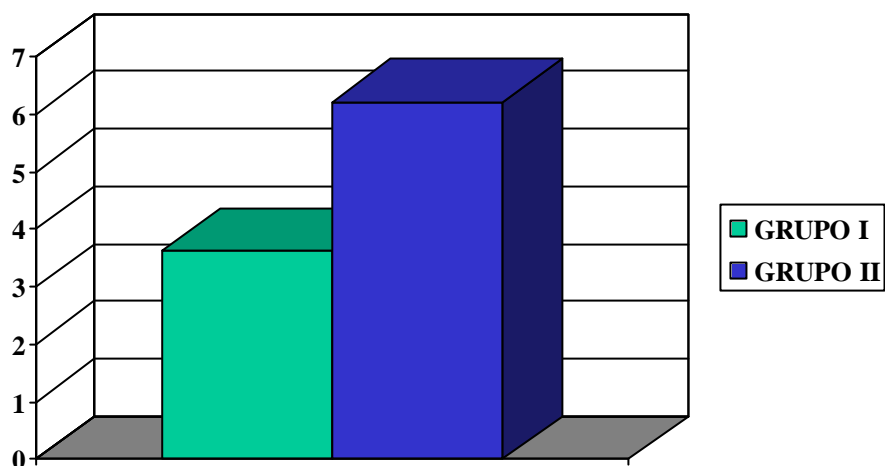


Tabela 3 - Relação entre o tempo de hospitalização e o tipo de cirurgia (em dias)

	n	Média	Desvio	Limite inferior IC 95%	Limite superior IC 95%	Tempo mínimo	Tempo máximo
GRUPO I	34	3,6	1,2	3,2	4,1	3	7
GRUPO II	85	6,2	4,1	5,3	7,1	3	37
TOTAL	119	5,5	3,7	4,8	6,1	3	37

p = 0,001

4.4 Início da adjuvância

Não foi encontrada diferença significativa quanto ao tempo transcorrido entre a cirurgia e o início da adjuvância quando comparados os dois grupos (com e sem RMI). As médias foram de 1,8 meses para o grupo I e de 1,9 meses para o grupo II (Tabela 4 e Figura 4). A estatística do teste resultou em $F(1; 116) = 0,182$ com $p = 0,671$.

Figura 4 - Avaliação do intervalo de tempo (em meses) transcorrido entre

A cirurgia e a adjuvância nos grupos estudados

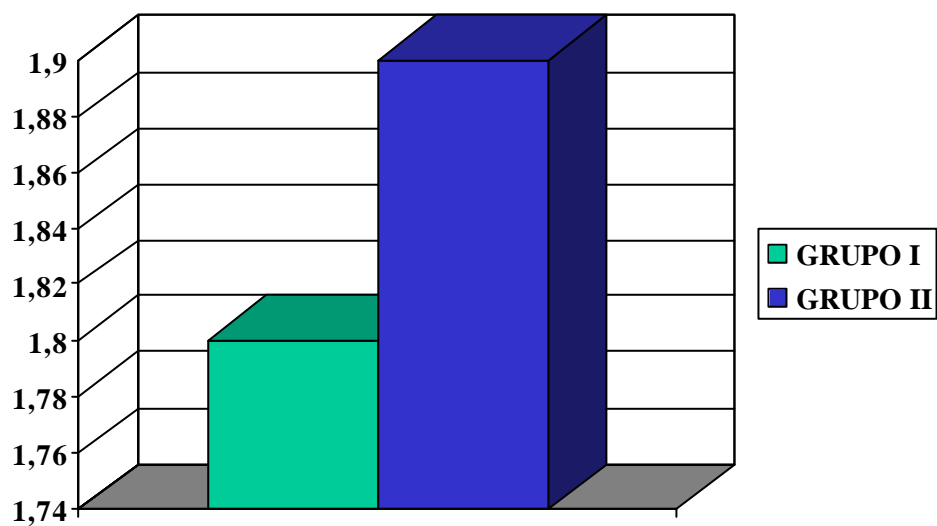


Tabela 4 - Comparação entre o intervalo de tempo (em meses) observado da cirurgia ao início da adjuvância para os grupos estudados

	n	Média	Desvio	Limite inferior IC 95%	Limite superior IC 95%	Tempo mínimo	Tempo máximo
GRUPO I	34	1,8	1,1	1,2	2,5	1	12
GRUPO II	85	1,9	1,3	1,7	2,2	0	6
TOTAL	119	1,9	1,5	1,6	2,2	0	12

P = 0,671

4.5 Recidiva local

Na Tabela 5 apresenta-se a distribuição conjunta da recidiva local entre os grupos. O número de casos de recidiva local foi baixo, tendo ocorrido apenas em 10 pacientes , o que representa 8,4% do total da amostragem (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição dos casos de recidiva local, em número de pacientes, para os grupos com e sem TRAM

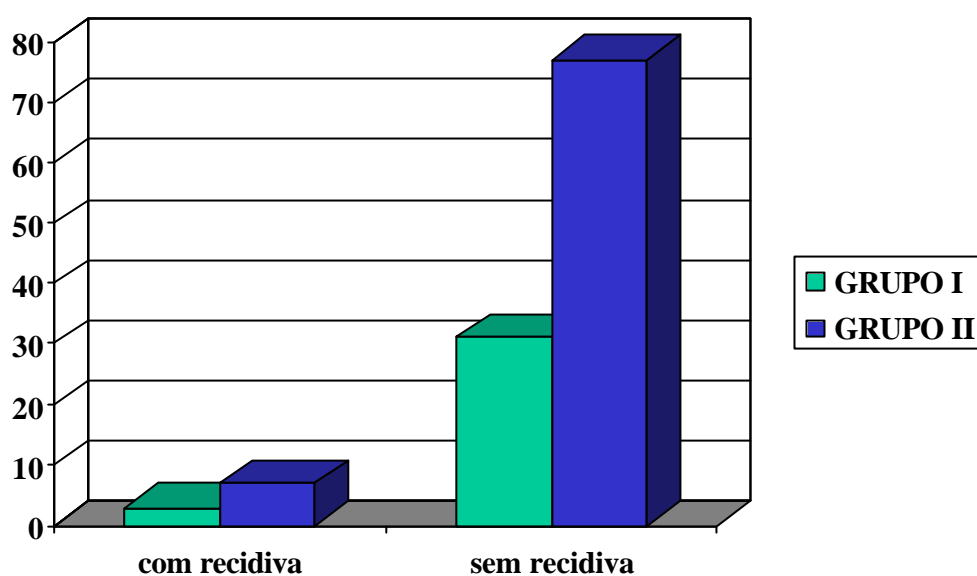


Tabela 5 - Avaliação do número de casos de recidiva local por grupo

	GRUPO I	GRUPO II	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)
SEM RECIDIVA	31 (91,2)	78 (91,8)	109 (91,6)
COM RECIDIVA	3 (8,8)	7 (8,2)	10 (8,4)
TOTAL	34 (100,0)	85 (100,0)	119 (100,0)

p = 0,931

Não se encontrou associação significativa entre recidiva local e reconstrução mamária.

A estatística observada no teste foi igual a $\chi^2 = 0,07$ com $p = 0,931$.

A análise da Tabela 5 mostra que a distribuição dos casos de recidiva local foi independente da realização de reconstrução mamária imediata.

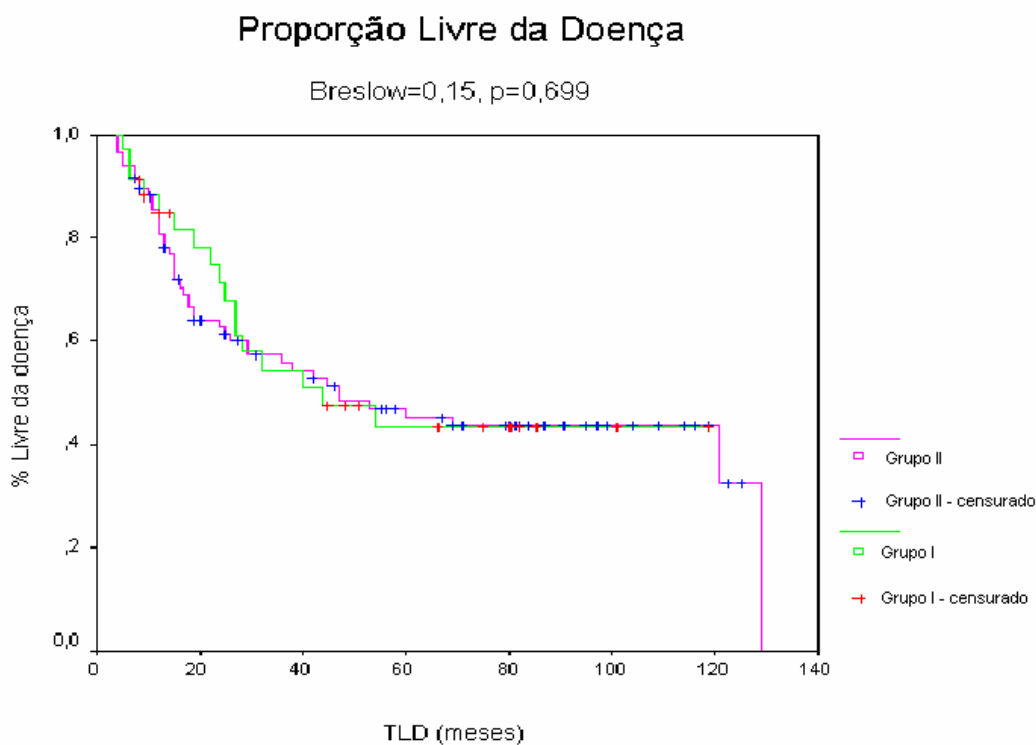
Em face do pequeno número de pacientes com recidiva local, não foi possível ajustar as distribuições para os tempos decorridos até o aparecimento das mesmas.

4.6 Tempo livre de doença

Define-se como tempo livre de doença o espaço de tempo, em meses, transcorrido entre a cirurgia e o diagnóstico de recidiva local e/ou metástase à distância.

Na Figura 6 é apresentado o resultado do ajuste das curvas de Kaplan & Méier para a proporção de pacientes livres da doença em função de cada grupo amostral.

Figura 06 - Tempo livre de doença



A diferença entre as distribuições para os dois grupos não foi significativa, ou seja, $p = 0,699$.

O tempo livre de doença (TLD) médio para o grupo sem RMI foi de 65 meses com I.C. de [48 ---- 83] e tempo mediano de 44 meses. Para o grupo de pacientes com RMI por TRAM o TLD médio foi igual a 68 meses, com I.C. de [56 ---- 80] e tempo mediano de 47 meses.

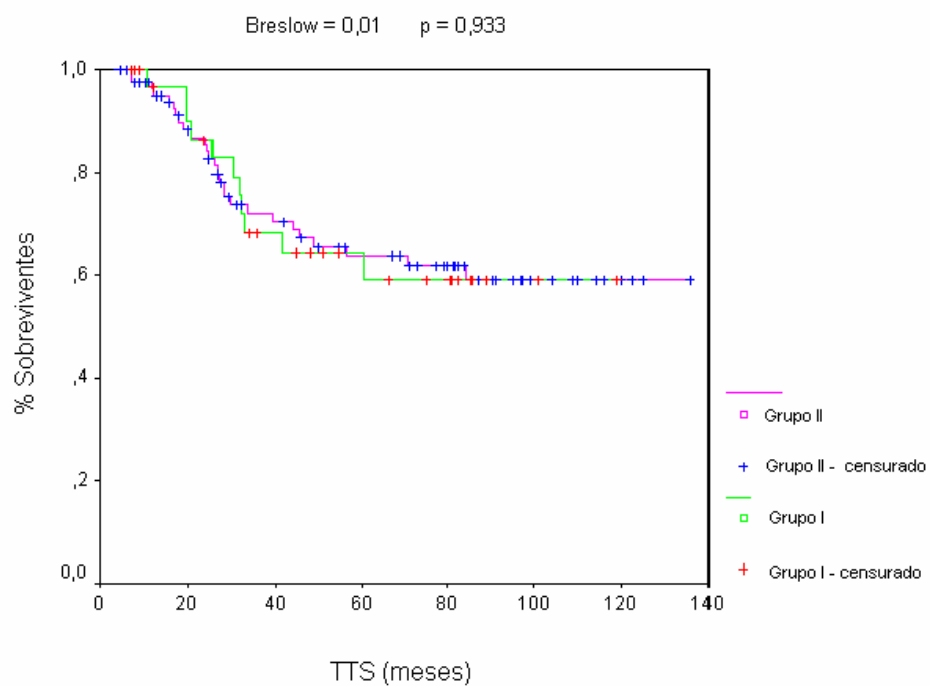
Conforme exposto, as diferenças não foram significativas.

4.7 Tempo total de sobrevida

O resultado do ajuste das curvas de Kaplan & Méier para a proporção de pacientes vivas em função do grupo (com ou sem RMI) está apresentado na Figura 7.

Não foi significativa a diferença entre as distribuições para os dois grupos, sendo $p = 0,933$.

Figura 7 - Sobrevida em função do tempo



O tempo total de sobrevida (TTS) médio para o grupo sem reconstrução foi de 83 meses, com I.C. de [66----100]. Para o grupo com RMI, o TTS médio foi igual a 94 meses, com I.C. de [81 ---- 107] . As diferenças, conforme

exposto, não foram significativas, o que confirma o fato de que a RMI não interferiu no tempo de sobrevida.

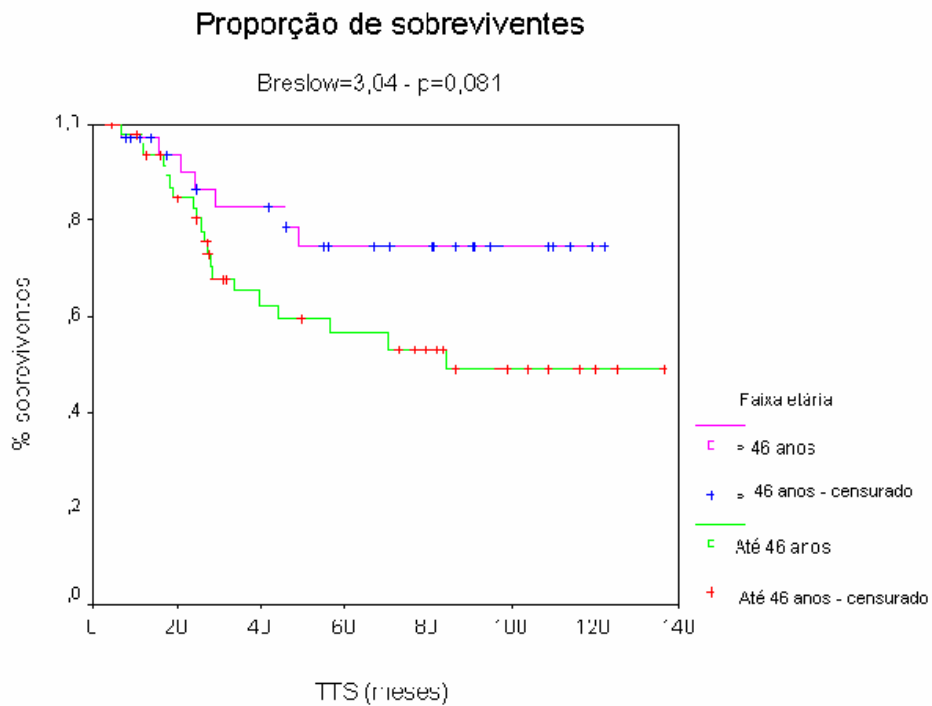
4.8 Relação faixa etária e prognóstico

As pacientes foram divididas em duas faixas etárias , sendo a idade limítrofe de 46 anos, ou seja , a média das idades de todas as pacientes.

Para o grupo que fez RMI , num total de 85 pacientes, foi possível quantificar a influência da faixa etária no tempo livre de doença e no tempo total de sobrevida.

A Figura 8 apresenta a curva de TLD, para as duas faixas etárias selecionadas, nas pacientes que realizaram TRAM imediato.

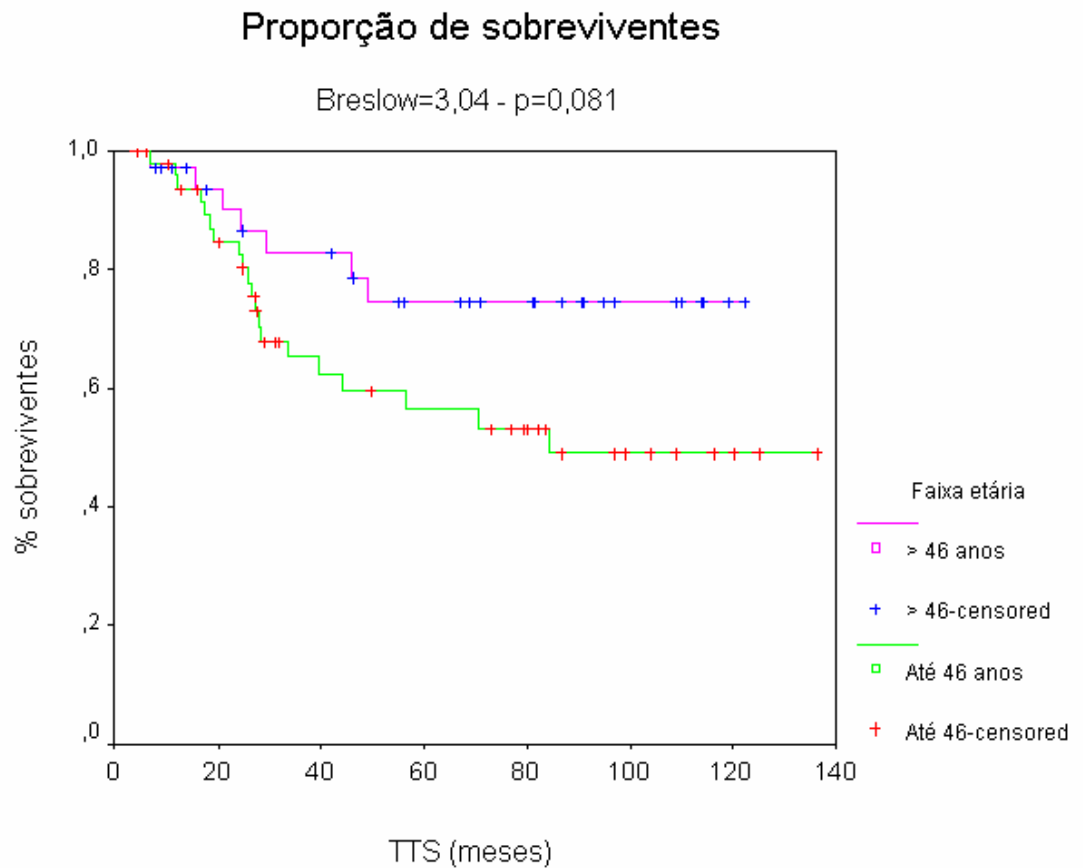
Figura 8 - Tempo livre de doença e faixa etária



A média de TLD para o grupo de pacientes com até 46 anos foi de 53 meses, com I.C. de [38 ---- 67], ao passo que para o grupo com mais de 46 anos, a média de TLD foi igual a 86 meses, com I.C. de [69 ---- 104], sendo que essa diferença foi considerada significativa ($p = 0,021$).

Comportamento similar foi observado para o TTS. Na Figura 9 exibem-se as curvas de sobrevivência ajustadas para as duas faixas etárias.

Figura 9 - Tempo total de sobrevida e faixa etária



Apesar de não ser significativa a diferença a 5%, nota-se que o valor de p foi 0,081, próximo do nível fixado. Na possibilidade de maior número de observações (pacientes) poder-se-ia evidenciar a diferença.

O TTS médio para pacientes com até 46 anos foi de 84 meses, com I.C. de [68 ---- 101]. Para o grupo com mais de 46 anos, o TTS médio foi igual a 99 meses, com I.C. de [83 ---- 114].

Na Tabela 6 pode-se verificar , para o total de 38 pacientes que foram a óbito, o tempo de sobrevida em função da presença ou não de reconstrução mamária imediata. Visto que apenas um dos 38 casos de reconstrução deu-se por retalho monopediculado, a análise foi realizada em conjunto com os bipediculados.

A mediana do tempo total de sobrevida dessas 38 pacientes foi de 26,2 meses.

Tabela 6 – Reconstrução mamária e tempo de sobrevida

	SOBREVIDA < 24 MESES n. (%)	SOBREVIDA > 24 MESES n. (%)	TOTAL n. (%)
GRUPO I	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100,0)
GRUPO II	10 (37,0)	17 (63,0)	27 (100,0)
TOTAL	14 (36,8)	24 (63,2)	38 (100,0)

p = 0,969

O teste de associação indicou não haver diferença significativa entre as distribuições dos tempos de sobrevida em função da reconstrução mamária imediata.

Assim, pode-se considerar que o tempo de sobrevida independe da

reconstrução mamária. A estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 0,002$, com $p = 0,969$.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O peso do diagnóstico do câncer de mama é demasiadamente grande para todas as partes envolvidas : para a paciente, a idéia inicial de morte e castração ; para o médico, a preocupação de realizar o tratamento mais abrangente possível ; para ambos , o desejo de cura.

A incidência do câncer de mama vem aumentando na maioria dos países, sem que as causas tenham sido claramente identificadas. A *American Cancer Society* (EUA) relata que a estimativa para 2005 na população norte - americana foi de 211.240 casos novos de câncer de mama invasivo e 58.490 casos novos de câncer de mama "in situ", atingindo 40.410 óbitos pela doença. Quando comparamos estes dados aos estimados para 2001 , pela mesma sociedade, com 192.200 casos novos de câncer de mama invasivo e 47.100 casos novos de câncer de mama "i n situ", torna-se claro o aumento na estatística.

Guarneri e Conte (2004) comentam que o câncer de mama é um imenso problema de saúde, com mais de 1.000.000 de casos novos ao ano e 370.000 mortes anualmente no mundo.

No Brasil, no cômputo geral das neoplasias malignas que atingem a população feminina, o câncer de mama é responsável pelo maior número de mortes. Em 1999, o Ministério da Saúde, representado pelo Brasil - Instituto Nacional do Câncer , estimou que o número de casos novos atingiria

39,58/100.000 mulheres; para 2005 a estimativa foi de 49.470 casos novos, ou seja, 52,93/100.000 mulheres.

Na última década, apesar do aumento da incidência, a mortalidade pelo câncer de mama tem diminuído na maioria dos países desenvolvidos. No entanto, segundo relato do Brasil – INCA em 2005, “ apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda seja diagnosticada em estádios avançados. Com base nas informações disponíveis nos Registros Hospitalares do INCA, período de 2000 / 2001, 50% dos tumores de mama foram diagnosticados nos estádios III e IV”, o que é , infelizmente, a realidade que encontramos no dia-a-dia dos nossos ambulatórios públicos especializados (Carramaschi, 2000 ; Kurbet, 2002).

Diante dos resultados animadores obtidos com a utilização de quimioterapia neoadjuvante (ou seja, prévia ao tratamento cirúrgico loco-regional), oferecendo excelente controle local (Hortobagyi et al., 1988; Singletary, 2001), esta passou a ter indicação nos casos de câncer de mama avançados, nos quais , além de redução tumoral e imediato ataque às micrometástases possivelmente existentes (Bonadonna et al., 1990; Kurbet, 2002; Poole et al., 2004), permite a mensuração “ in vivo “ da resposta à utilização de drogas antitumorais (quimiossensibilidade), possibilitando o planejamento da melhor adjuvância.

Quanto ao aspecto cirúrgico, com a evolução dos métodos diagnósticos e do conceito de medicina preventiva, que estabeleceu o uso do exame físico mamário acrescido de mamografia como método de triagem básico, os casos de câncer de mama diagnosticados precocemente passaram a ser tratados com cirurgia conservadora, sem que isso afetasse o prognóstico e, ao mesmo tempo, resolvendo, em parte, a questão emocional da mutilação para a paciente. Porém, para a maioria dos casos diagnosticados em países em desenvolvimento, a mastectomia é, ainda, o procedimento cirúrgico mais indicado.

Felizmente, assim como houve evolução do conceito oncológico, a cirurgia plástica também desenvolveu novas técnicas e, através da realização de retalhos miocutâneos e/ou implantes de próteses, obteve sucesso na reconstrução mamária.

Por volta da década de 70, somente se indicava a reconstrução mamária após o término da adjuvância ou dois anos de evolução pós-operatória ou em qualquer outro momento, variando de caso a caso, sem critérios definidos. A partir da década seguinte, percebeu-se que as reconstruções mamárias traziam múltiplos benefícios às pacientes, como referido por Eberlein et al. em 1993 (“ a reconstrução mamária restaura a imagem corporal, o contorno normal, a consistência e simetriza a mama da mulher submetida à mastectomia”) e ratificado por outros autores (Stevens et al., 1984; Johnson et al., 1989; Pinotti et al., 1984 e 1991; Noguchi et al., 1993; Noone et al., 1994; Godfrey et al., 1995; Józwik et al., 1995; Kroll, 1997; Behnam et al., 2003;

Mortenson et al., 2004), que são unânimes em declarar que a reconstrução mamária diminui os efeitos da mastectomia na auto-imagem e restabelece o bem-estar psicossocial. Deste modo, com o intuito de beneficiar de imediato a paciente e reduzir o ônus emocional e financeiro de uma segunda internação, passou-se a cogitar a reconstrução mamária no mesmo tempo da cirurgia oncológica.

O retalho músculo-cutâneo transverso de reto abdominal (globalmente conhecido por TRAM), desde a sua sistematização (Hartrampf et al., 1982), recebeu a preferência dos cirurgiões e pesquisadores na reconstrução mamária com tecidos autógenos, graças ao seu excelente resultado estético, ao aspecto mais natural da mama e a aparência de abdominoplastia na área doadora. Diante dos casos de câncer de mama localmente avançados, que exigem do mastologista excisão local ampla, o TRAM permite a reparação de mamas dos mais diferentes volumes e formas , visto que a ilha miocutâneo-adiposa que este retalho propicia é , em geral, extensa o suficiente para dispensar o uso de implantes.

Com base nestes preâmbulos é que foi inserida esta pesquisa, a qual definiu-se como um estudo retrospectivo, com o levantamento de prontuários de pacientes com até 70 anos de idade que, no período de março de 1992 a agosto de 1998, tiveram firmado o diagnóstico de câncer de mama estágio clínico III e que submeteram-se a quimioterapia neoadjuvante com FEC, seguida por mastectomia (radical ou radical modificada), com ou sem reconstrução mamária imediata por TRAM.

Em se tratando de um estudo retrospectivo, os grupos caso e controle não sofreram qualquer tipo de seleção ou randomização, uma vez que todos os casos teriam necessariamente o mesmo tratamento oncológico e todas as pacientes teriam os mesmos direitos à reconstrução, salvo as que apresentassem contra-indicações inerentes ao método. Visto que os casos foram colhidos em período restrito de tempo e em um único centro hospitalar, praticamente conseguiu-se evitar mudanças de técnica operatória, pois as equipes cirúrgicas, quer da mastologia quer da cirurgia plástica, mantiveram-se praticamente constantes.

O tempo de seguimento das pacientes é um importante dado para validação deste trabalho, pois variou de 4,0 a 136,2 meses, com média de 52,7 meses.

No que tange à idade das pacientes acometidas pela neoplasia mamária maligna, vários estudos (Slavin et al., 1994; Toulboul et al., 1997; Bonadonna et al., 1998; Colleoni et al., 1998; Carramaschi, 2000) vêm demonstrando tendência de maior acometimento em população mais jovem , o que foi verificado também nesta casuística, onde a média das idades das pacientes que optaram pela realização do TRAM foi de 44,1 anos e, entre as mulheres que realizaram apenas a mastectomia, foi de 50,9 anos. A idade mínima identificada foi de 25 anos e, a máxima, de 70anos.

Para todas as pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão foi dada a oportunidade de optar pela RMI, apesar dos dados de literatura mostrarem que este é um assunto controverso, tendendo a definir como

fatores de pior prognóstico a idade mais jovem das pacientes acometidas pelo câncer de mama (Host e Lund, 1986; Yildirim et al., 2000) , o estágio mais avançado da doença (Poole et al., 2004) e a maior agressividade tumoral representada pelo grau de indiferenciação tumoral elevado e receptores hormonais negativos (Maggard et al., 2003). A este respeito, Gajdos et al. (2002) citam que o envolvimento patológico dos linfonodos axilares é o mais significativo fator prognóstico para mulheres com câncer de mama, podendo predizer o tempo livre de doença e a sobrevida.

Host e Lund (1986) observaram que o prognóstico no câncer de mama é pior em:

- mulheres de maior idade (≥ 75 anos) que apresentam-se em estágio mais avançado no momento do diagnóstico e o tratamento precisa ser menos agressivo (devido a restrições clínicas mais freqüentes);
- pacientes mais jovens (< 35 anos) cujo tumor denota maior agressividade.

Desta forma, o melhor prognóstico é esperado entre 35 e 49 anos de idade. Maggard et al (2003) concluíram que pacientes jovens têm pior sobrevida em 5 anos quando comparadas com as mais idosas (74,3% e 85,1% respectivamente)

Considerando-se a terrível castração física e emocional de uma mastectomia sem reconstrução, entende-se o porquê das pacientes mais jovens (média de idade = 44,1 anos) aceitarem melhor a RMI, apesar de orientadas previamente quanto aos riscos inerentes a esta cirurgia e às

maiores restrições a que se submeteriam no pós-operatório. A média das idades das pacientes que optaram por mastectomia sem reconstrução elevou-se significativamente para 50,9 anos ($p < 0,001$). A mesma variação na média das idades foi encontrada por Allweis et al. (2002) que revelaram médias de 46 e 55 anos para os grupos com e sem reconstrução, por O'Brien et al. (1993), com médias de idade de 50 e 59 anos para os mesmos grupos e por Mortenson et al. (2004), que observaram média de 48,4 anos entre as pacientes com reconstrução mamária imediata e 59,5 para as que realizaram apenas mastectomia.

Quanto à relação entre a opção da paciente em realizar ou não a RMI e a resposta à QT neoadjuvante, concluímos tratar-se de dados independentes, ratificando a informação inicial de que a proposta de TRAM imediato não estava vinculada a melhores critérios prognósticos, mas sim à observância das contra-indicações próprias à técnica reconstrutora.

O tempo de internação mostrou média de 3,6 dias para as pacientes submetidas apenas a mastectomia, ao passo que este se estendeu para a média de 6,2 dias no caso das que realizaram cirurgia plástica reconstrutora, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Segundo Elliott et al. (1993), a reconstrução mamária imediata “tem o óbvio benefício de um único procedimento anestésico com diminuição da morbidade e redução dos custos hospitalares”. O período aproximado de 6 dias de permanência hospitalar pode ser considerado não excessivo para os casos de RMI, estando de acordo com a literatura: Eberlein et al. (1993) com

5,46 dias, Elliott et al. (1993) com 6 a 9 dias, Slavin et al. (1994) com 4,8 dias, Godfrey et al. (1995) com 5,3 dias, Yeh et al. (1998) com 5 dias, Mohamed et al. (2000) com 9,7 dias e Foster et al. (2005) com 5,2 dias.

A partir da introdução e da estabilização das técnicas de reconstrução mamária, houve que se temer o retardo do início do tratamento adjuvante. Em nossa casuística isto não ocorreu, uma vez que as médias foram de 1,8 meses e de 1,9 meses, respectivamente para o grupo sem e com RMI, coincidindo com informações de diversos outros autores (Godfrey et al., 1995; Sultan et al., 1997; Yeh et al., 1998; Newman et al., 1999; Allweis et al., 2002; Mortenson et al., 2004; Wilson et al., 2004; Foster et al., 2005).

Nossas pacientes receberam tratamento adjuvante com químico e radioterapia indicados de forma individual, após avaliação caso-a-caso, da resposta à neoadjuvância com FEC (a que todas foram submetidas).

Estudos internacionais demonstram ser o intervalo livre de doença maior entre as pacientes que receberam neoadjuvância (Aapro, 2001; Gajdos et al., 2002; Poole et al., 2004).

Fisher et al. (1997), ao descreverem os resultados encontrados pelo protocolo NSABP B-18, demonstram que as pacientes que receberam quimioterapia pré-operatória evoluíram com maior tempo livre de doença e sobrevida em 5 anos de seguimento. Kuerer et al. (1999) afirmam que as pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que alcançaram resposta patológica completa na mama e nos linfonodos axilares têm significativo aumento na taxa de sobrevida livre de doença.

Bonadonna et al., em 1998, observaram a ocorrência de recidiva local em 6,8% dos casos. Neste estudo encontramos número reduzido de recidivas locais, ou seja, apenas 10 em 119 casos (8,4%), o que está de acordo com a literatura, onde é relatada variação entre 0 e 14% de recidiva local pós-mastectomia: Noguchi et al. (1993) com 10%; Slavin et al. (1994) com 11,6%; Brenelli (1994) com 11%; Newman et al. (1999) com 10%; Mohamed et al. (2000) com 7,5%; Kurbet (2002) com 4,4%; Cance et al. (2002) com 14%; Behnam et al. (2003) com 14%; Huang et al. (2005) com 9%. Dos 10 casos diagnosticados, foram 8,8% (7 recidivas / 85 casos) entre as mulheres que receberam o TRAM e 8,2% (3 recidivas / 34 casos) entre as que não receberam, não se observando associação significativa entre recidiva local e reconstrução mamária. Esses resultados estão de acordo com os de outros autores como O'Brien et al. (1993) com 1% com reconstrução mamária imediata (RMI) e 6% sem RMI ; Noguchi et al. (1993) com 10% com RMI e 14% sem RMI; Brenelli (1994) com 3,9% com RMI e 4,6% sem RMI; Newman et al. (1999) com 10% com RMI e 13% sem RMI.

Sultan et al. (1997) defendem o uso de tecido autólogo nas reconstruções sempre que a radioterapia pós-operatória possa ser necessária. Em 1999, Eberlein et al. argumentaram que a radioterapia pós-mastectomia pode ser realizada nas pacientes reconstruídas com TRAM sem comprometer os resultados cosméticos. Em 1997, Hunt et al. ratificaram a pesquisa anterior, mostrando apenas um caso de recidiva local entre as pacientes submetidas a radioterapia após TRAM, o que sugere que a radioterapia pós-

operatória pode ser administrada satisfatoriamente a pacientes de alto risco e que receberam TRAM, com excelente resultado cosmético e bom controle locorregional. Também se mostram de acordo com esta afirmativa Mendes et al. (1994), Godfrey et al. (1995) e Foster et al. (2005).

A dificuldade de se realizar o diagnóstico de recorrência local devido à presença do retalho não foi verificada, ainda mais porque as recidivas localizaram-se fora do retalho miocutâneo, ou seja, na pele da parede torácica ou na adjacência da cicatriz cirúrgica, o que também foi observado por Slavin et al. (1994) que relatam que “ toda recorrência locorregional de câncer de mama desenvolveu-se dentro da pele nativa e do tecido subcutâneo adjacente à mastectomia e ao retalho da reconstrução. Em doença recorrente avançada a invasão tardia do retalho miocutâneo pôde ser observada”. O'Brien et al. (1993), Mendes et al. (1994) e Langstein et al. (2003) possuem opiniões concordantes.

O tempo de surgimento da recidiva local variou entre os extremos de 7 e 129 meses, porém, diante do número reduzido de casos, não foi possível ajustar seus tempos de aparecimento por grupo. Mendes et al (1994) sustentam que a recidiva locorregional ocorre entre 18 e 36 meses e, portanto, não se justifica esperar para indicar a reconstrução mamária após a mastectomia.

Em nossa pesquisa não encontramos diferença significativa entre o tempo médio livre de doença para os grupos com e sem TRAM (68 e 65 meses, respectivamente), o que nos permite concluir que a realização de

reconstrução mamária não tem qualquer relação com o tempo de surgimento de recidivas local ou à distância ($p = 0,699$). Ainda analisando o tempo livre de doença, podemos observar que a porcentagem de pacientes, com câncer de mama avançado, que se mantém sem recidivas locais e/ou metástases, entre 5 e 10 anos de seguimento, é praticamente constante , por volta de 45% da população estudada, valor que não sofreu interferência com a cirurgia reconstrutora imediata. Estes dados equivalem aos encontrados por outros autores (Brenelli,1994; Carramaschi, 2000).

No que tange aos dados de sobrevida média geral cumulativa após 5 anos, segundo o Brasil – Instituto Nacional do Câncer em 2005, nos países desenvolvidos encontram-se taxas de 65% (de 53 a 74%) e, nos países em desenvolvimento, de 56% (de 49 a 61%), com estimativa de sobrevida média após 5 anos para a população mundial de 61%.

Na análise do tempo total de sobrevida foi aplicada a técnica de Kaplan e Méier (tábuas de vida) , sendo que a estatística de Breslow foi utilizada para a comparação da distribuição do tempo total de sobrevida (TTS) para os dois diferentes grupos de pacientes analisados.

Em nossa avaliação final não encontramos diferença significativa quanto ao TTS ($p = 0,933$) , uma vez que o TTS médio para o grupo sem RMI foi de 83 meses, ao passo que o TTS médio para o grupo com TRAM imediato foi de 94 meses. Como já comprovado por outros estudos , após 5 anos de seguimento, o índice de óbitos fica muito reduzido, o que permite manter

quase que uma linearidade no gráfico de TTS, com porcentagem de sobreviventes por volta de 60%, o que está de acordo com Foster et al. (2005), que advertem que as pacientes com câncer de mama localmente avançado são consideradas com pobre prognóstico e, apesar disto, este grupo de pacientes tem 50 a 85% de taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos. Outros autores corroboram com essa idéia, como Georgiade et al. (1985) 87% em 5 anos; Johnson et al. (1989) 81% em 5 anos; Noguchi et al. (1993) 92% em 5 anos; Noone et al. (1994) 79,9% em 5anos; Sultan et al. (1997) 60% em 5 anos; Cance et al. (2002) 76% em 5 anos; Langstein et al. (2003) 43% em 5 anos.

Uma vez que os extremos de idade, no geral deste trabalho, foram de 25 e 70 anos, dividimos nossa casuística de acordo com a média das idades de todas as pacientes, ou seja, 46 anos. Assim pudemos julgar o total de 85 pacientes que se submeteram ao TRAM imediato, segundo a faixa etária, no que tange ao TLD e TTS.

Verificamos que a média de TLD entre as pacientes com menos de 46 anos e com TRAM imediato foi de 53 meses, enquanto entre as com idade superior a 46 anos, foi de 86 meses. Esta diferença foi estatisticamente significativa, com $p = 0,021$, vindo ratificar outras estatísticas (Maggard et al., 2003) que demonstram que quanto mais jovem a paciente e quanto mais agressiva a neoplasia (estádio III) , pior a resposta ao tratamento proposto (cirúrgico e adjuvante).

Quanto ao TTS, observamos o mesmo, no entanto com $p = 0,081$, de tal maneira que, apesar do TTS médio para as pacientes com TRAM imediato e idade inferior a 46 anos ser de 84 meses e o TTS médio para aquelas com idade superior a 46 anos ser de 99 meses, encontramos apenas evidências de que a faixa etária influenciaria o TTS, porém, uma casuística maior seria necessária para comprovarmos esta hipótese.

Para o total de 119 pacientes tratadas no período de março de 1992 a agosto de 1998 e com última data de acompanhamento em agosto de 2004, todas em estágio clínico III, foram verificados 38 óbitos, o que, estatisticamente, não mostrou qualquer relação com o tipo de cirurgia executada.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Comparando-se mulheres portadoras de carcinoma invasivo e localmente avançado de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante e mastectomia com e sem reconstrução mamária imediata (RMI), concluímos que :

1. o tempo médio de hospitalização para o grupo que realizou mastectomia com RMI foi significativamente maior que para o que se submeteu à mastectomia sem reconstrução;
2. não foi observada diferença estatística entre os tempos de cirurgia e início de adjuvância para os dois grupos avaliados ;
3. não houve associação significativa entre recidiva local e reconstrução mamária ;
4. a distribuição do tempo livre de doença foi equivalente para os dois grupos ;
5. os dois grupos estudados mostraram-se equivalentes quanto à distribuição do tempo total de sobrevida .

7. ANEXOS

Anexo A - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA TNM

T - Tumor Primário

- TX** Tumor primário não pode ser avaliado
- T0** Ausência de evidência de tumor primário
- Tis** Carcinoma in situ: carcinoma intraductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget sem tumor
- T1** Tumor = 2 cm na maior dimensão
T1a: = 0,5 cm
T1b: entre 0,5 e 1,0 cm
T1c: entre 1,0 e 2,0 cm
- T2** Tumor maior que 2,0 cm mas não maior que 5,0 cm em sua maior dimensão
- T3** Tumor maior que 5,0 cm em sua maior dimensão
- T4** Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele
T4a: extensão à parede torácica (costelas, músculos intercostis e músculo denteado anterior, mas não músculo peitoral)
T4b: edema (inclusive peau d'orange) , ou ulceração da pele da mama, ou nódulos satélites na pele limitados à mesma mama
T4c: ao mesmo tempo 4 a e 4b acima
T4d: carcinoma inflamatório

N - Linfonodos Regionais

- NX** Linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, previamente removidos)
- N0** Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1** Metástase em linfonodo axilar ipsilateral móvel
- N2** Metástase em linfonodo axilar ipsilateral fixo a outro ou a outras estruturas
- N3** Metástase em linfonodo mamário interno ipsilateral

M - Metástase à distância

- MX** Presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0** Ausência de metástase à distância
- M1** Metástase à distância (inclui metástase em linfonodos supraclaviculares)

AGRUPAMENTO DOS ESTÁDIOS

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Compilado de Hermanek P, Sobin LH (eds): *TNM Classification of Malignant Tumors*, ed 4. Berlim, Spriner-Verlag, 1987; e Beahrs OH, et al (eds): *Manual for Staging of Cancer*, ed 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1988.

Anexo B - CASOS ESTUDADOS

n	RG	idade	T	N	n ciclos	resp QT	data cir	tipo cir
1	9660	63	2	2	3	1	mar-93	1
2	15184	40	3	1	3	1	set-93	1
3	15753	69	3	2	3	1	set-93	1
4	37779	52	3	1	3	1	set-94	1
5	66902	65	3	1	3	1	ago-95	2
6	72009	49	3	1	3	1	jun-95	1
7	76818	55	3	2	3	0	ago-95	1
8	96027	40	3	2	3	1	nov-95	1
9	100493	46	3	1	3	0	fev-96	2
10	103550	52	3	2	3	1	fev-96	1
11	104875	66	3	1	3	1	abr-96	2
12	121577	44	3	1	3	1	mar-96	2
13	131080	59	3	2	3	0	set-96	2
14	142952	39	3	1	2	0	dez-96	2
15	154804	51	3	2	3	1	out-96	1
16	162192	70	3	1	3	1	jan-97	2
17	163828	28	3	1	3	1	fev-97	1
18	165242	66	3	1	3	1	mar-97	2
19	167012	58	3	1	2	0	abr-97	1
20	179218	42	3	1	3	0	mar-97	2
21	179218	42	3	1	3	0	mar-97	2
22	180489	57	3	1	3	1	ago-97	2
23	180489	57	3	1	3	1	ago-97	2
24	197420	53	3	2	3	0	ago-97	2
25	198989	51	3	1	3	1	ago-97	1
26	205919	51	3	2	3	1	out-97	2
27	215293	57	3	1	3	1	dez-97	2
28	216990	55	3	2	3	1	nov-97	2
29	243971	45	3	1	2	1	jul-98	2
30	250306	38	3	2	3	1	abr-98	1
31	250788	45	3	1	3	1	jul-98	1
32	259037	41	3	2	3	1	jul-98	1
33	272234	56	3	1	3	1	ago-98	1
34	278735	30	3	2	3	0	ago-98	2

n	RG	idade	T	N	n ciclos	respQT	data cir	tipo cir
35	7442	35	3	2	3	1	dez-92	1
36	32087	51	3	2	3	0	dez-94	1
37	80718	35	3	1	1	0	mai-95	1
38	108852	32	3	1	3	1	fev-96	1
39	2329	34	3	1	3	1	mar-92	1
40	2330	48	3	2	3	1	jun-92	1
41	5634	54	2	2	3	1	set-92	1
42	7256	32	3	2	3	0	out-92	1
43	7295	44	3	1	3	1	dez-92	2
44	8224	40	3	2	3	1	dez-92	1
45	8859	48	3	1	3	1	dez-93	1
46	9198	49	4	2	3	1	jan-93	2
47	9513	42	3	1	3	1	mai-93	1
48	9980	40	4	0	3	1	ago-93	1
49	10387	55	3	1	3	1	mai-93	1
50	10752	38	2	2	3	0	jun-93	1
51	12242	40	3	2	3	1	mar-93	1
52	14139	43	3	2	1	0	jul-93	1
53	14630	25	3	2	3	1	jun-94	1
54	16008	50	3	2	3	1	set-93	1
55	16284	56	3	1	3	0	dez-93	1
56	17260	39	3	1	3	1	set-93	1
57	17851	49	3	2	3	1	out-93	1
58	18867	33	3	2	3	1	dez-93	1
59	20450	64	4	2	3	0	jan-94	1
60	20578	44	4	2	3	1	mar-94	1
61	21648	42	4	2	3	1	mar-94	1
62	22038	32	3	2	2	0	abr-94	1
63	23056	60	3	2	3	0	jul-94	1
64	23113	42	3	1	3	1	jun-94	1
65	23249	35	4	2	3	1	mar-94	1
66	23649	46	3	2	3	1	mai-94	1
67	24184	52	4	0	3	1	mai-94	1
68	27746	44	3	1	3	1	ago-94	1
69	28624	55	3	2	3	1	jul-94	1
70	28770	30	3	1	2	1	ago-94	1
71	29012	38	3	1	3	1	set-94	1

n	RG	idade	T	N	n ciclos	respQT	data cir	tipo cir
72	30664	49	3	1	3	1	set-94	1
73	31321	45	3	1	3	1	set-94	1
74	31906	47	3	1	2	0	jul-94	1
75	31983	46	4	2	3	1	jun-94	1
76	37880	51	3	1	3	0	nov-94	1
77	38061	31	2	2	3	0	mar-95	1
78	38394	31	3	2	3	1	set-94	1
79	39182	58	4	1	3	1	out-94	1
80	39815	49	3	1	3	1	fev-95	1
81	40293	41	3	2	3	1	out-94	1
82	42710	48	3	1	3	1	dez-94	1
83	47171	35	3	1	3	1	jan-95	1
84	47285	49	3	1	3	1	mar-97	2
85	50906	40	4	2	3	1	ago-94	1
86	54209	45	4	0	2	0	abr-95	1
87	64508	44	2	2	3	1	mar-95	1
88	66652	48	3	1	3	1	out-95	1
89	69920	40	3	1	3	1	ago-95	1
90	69921	50	4	1	3	1	mar-95	1
91	70419	43	3	1	3	0	jan-95	1
92	72147	27	3	1	1	0	mar-95	1
93	74567	58	3	1	3	0	ago-95	1
94	76373	49	3	2	3	1	set-95	2
95	77356	40	3	2	3	0	mai-95	1
96	78109	51	3	1	3	0	out-95	2
97	79236	41	3	2	1	0	abr-95	1
98	94109	45	3	1	3	0	jan-96	1
99	106769	46	3	1	3	0	dez-95	1
100	111283	41	3	1	2	0	set-96	2
101	118276	38	3	2	3	0	abr-96	1
102	118500	37	2	2	3	0	mar-96	2
103	119504	51	3	1	3	1	mar-96	2
104	127094	49	3	1	3	1	mai-96	1
105	128697	38	3	1	3	1	abr-96	2
106	131026	46	2	2	3	1	abr-96	2
107	131162	55	2	2	3	1	mai-96	2
108	134012	36	3	1	3	0	mai-96	1

n	RG	idade	T	N	n ciclos	respQT	data cir	tipo cir
109	136838	43	3	2	3	1	out-96	2
110	137944	43	4	2	3	1	out-96	1
111	145942	53	3	1	3	1	set-96	2
112	155055	39	3	1	3	1	mar-97	2
113	160070	53	3	1	3	1	out-96	1
114	180287	38	3	1	3	1	mai-97	2
115	214517	46	3	1	3	1	dez-97	2
116	216757	53	3	1	3	1	nov-97	2
117	238099	49	3	1	3	1	jul-98	2
118	276813	47	3	2	2	1	jul-98	1
119	292140	47	3	1	3	1	ago-98	1

n	TRAM	T hospital	T cir-adj	rec-loc	data rec-loc	meta
1	0	6	2	0	0	1
2	0	7	2	0	0	0
3	0	7	1	0	0	1
4	0	3	1	0	0	0
5	0	3	2	0	0	0
6	0	6	2	0	0	1
7	0	3	1	0	0	1
8	0	3	3	1	jun-97	1
9	0	3	3	0	0	0
10	0	5	2	0	0	0
11	0	4	1	0	0	1
12	0	3	1	0	0	0
13	0	4	3	0	0	1
14	0	3	1	1	fev-98	0
15	0	3	2	0	0	1
16	0	3	2	0	0	1
17	0	4	12	0	0	1
18	0	3	2	0	0	0
19	0	4	2	0	0	1
20	0	3	1	0	0	0
21	0	3	1	0	0	0
22	0	3	2	0	0	0
23	0	3	2	0	0	0
24	0	3	1	0	0	1
25	0	3	1	1	nov-98	1
26	0	4	1	0	0	0
27	0	3	1	0	0	0
28	0	3	1	0	0	0
29	0	3	1	0	0	1
30	0	3	1	0	0	1
31	0	3	1	0	0	0
32	0	4	1	0	0	1
33	0	3	1	0	0	0
34	0	3	1	0	0	1
35	1	17	4	0	0	0
36	1	37	1	0	0	1

n	TRAM	T hospital	T cir-adj	rec-loc	data rec-loc	meta
37	1	5	2	0	0	0
38	1	6	0	0	0	1
39	2	8	1	0	0	1
40	2	8	2	0	0	0
41	2	7	1	0	0	0
42	2	9	3	0	0	1
43	2	8	4	1	set-03	1
44	2	7	1	0	0	0
45	2	9	2	0	0	1
46	2	0	2	0	0	0
47	2	5	1	0	0	1
48	2	5	6	0	0	1
49	2	5	2	0	0	1
50	2	6	2	0	0	1
51	2	8	1	0	0	0
52	2	4	1	0	0	1
53	2	4	0	0	0	1
54	2	6	3	1	set-96	1
55	2	7	0	0	0	0
56	2	4	1	0	0	0
57	2	6	1	0	0	0
58	2	7	0	0	0	1
59	2	9	2	0	0	0
60	2	4	2	0	0	1
61	2	7	0	0	0	1
62	2	7	5	0	0	1
63	2	8	5	1	out-95	1
64	2	5	1	0	0	1
65	2	8	3	0	0	1
66	2	5	0	1	dez-94	1
67	2	6	3	0	0	0
68	2	4	2	0	0	0
69	2	4	2	0	0	1
70	2	4	1	0	0	1
71	2	4	5	0	0	1
72	2	4	2	0	0	0
73	2	4	3	0	0	1

n	TRAM	T hospital	T cir-adj	rec-loc	data rec-loc	meta
74	2	6	1	0	0	0
75	2	4	1	0	0	0
76	2	10	2	0	0	0
77	2	7	2	0	0	1
78	2	4	3	0	0	1
79	2	4	2	0	jan-00	0
80	2	5	3	0	0	0
81	2	4	4	0	0	0
82	2	4	2	0	0	0
83	2	4	1	0	0	1
84	2	0	0	0	0	0
85	2	5	1	0	0	1
86	2	6	2	0	0	1
87	2	6	2	0	0	1
88	2	7	2	0	0	0
89	2	4	3	0	0	0
90	2	6	2	0	0	1
91	2	5	1	1	ago-95	1
92	2	8	1	0	0	1
93	2	8	1	0	0	1
94	2	6	3	0	0	1
95	2	13	2	0	0	1
96	2	7	2	0	0	0
97	2	9	2	0	0	1
98	2	5	1	0	0	0
99	2	3	6	0	0	0
100	2	4	2	0	0	1
101	2	4	2	0	0	1
102	2	4	1	0	0	0
103	2	6	1	0	0	0
104	2	6	2	0	0	0
105	2	8	1	0	0	1
106	2	6	0	0	0	0
107	2	5	1	0	0	0
108	2	7	2	0	0	1
109	2	5	2	0	0	1
110	2	4	2	0	0	1

n	TRAM	T hospital	T cir-adj	rec-loc	data rec-loc	Meta
111	2	5	2	0	0	0
112	2	5	2	0	0	0
113	2	4	2	0	0	1
114	2	6	1	0	0	0
115	2	5	4	0	0	0
116	2	4	1	0	0	0
117	2	4	1	0	0	0
118	2	4	1	1	fev-00	0
119	2	6	3	0	0	1

n	data meta	TLD meses	data óbito	TTS meses	data ult-cons
1	nov-95	32	0	36	1/3/96
2	0	75	0	75	1/12/99
3	dez-95	27	abr-96	31,76666667	0
4	0	119,1	0	119,1	4/8/04
5	0	9	0	9	1/5/96
6	jun-96	12	0	24	1/6/97
7	dez-97	28	0	34	1/6/98
8	jun-97	19	jun-97	19,63333333	0
9	0	51	0	51	1/5/00
10	0	8	0	8	1/10/96
11	fev-98	22	mai-98	25,76666667	0
12	0	101,1	0	101,1	4/8/04
13	fev-97	5	0	8	1/5/97
14	0	14	set-99	33	0
15	out-98	24	jun-99	32,16666667	0
16	set-00	44	0	89,1	4/6/04
17	jun-00	40	fev-02	60,5	0
18	0	48	0	48	1/3/01
19	jul-99	27	out-99	30,16666667	0
20	0	85,1	0	85,1	4/4/04
21	0	85,6	0	85,6	19/4/04
22	0	80,1	0	80,1	4/4/04
23	0	80,1	0	80,1	4/4/04
24	fev-02	54	0	55	1/3/02
25	jan-99	15	mar-99	19,53333333	0
26	0	12	0	12	1/10/98
27	0	82,1	0	82,1	4/10/04
28	0	80,5	0	80,5	16/7/04
29	ago-00	25	dez-01	41,46666667	0
30	out-98	6	0	7	1/11/98
31	0	45	0	45	1/4/02
32	jan-99	6	mar-00	21	0
33	0	66,333333	0	66,33333333	11/2/04
34	mai-99	9	jun-99	10,7	0
35	0	80	0	80	1/8/99
36	ago-95	8	dez-96	24,63333333	0

n	data meta	TLD meses	data óbito	TTS meses	data ult-cons
37	0	104,1	0	104,1	4/1/04
38	jul-97	17	0	25	1/3/98
39	fev-96	47	0	77	1/8/98
40	0	122,5	0	122,5	16/8/02
41	0	91	0	91	1/4/00
42	set-93	11	fev-95	28,16666667	0
43	fev-04	129	0	136,2	7/4/04
44	0	10,4	0	10,4	13/10/93
45	abr-94	4	0	9	1/9/94
46	0	56	0	56	1/9/97
47	nov-94	18	ago-96	39,46666667	0
48	nov-94	15	0	87	1/11/00
49	mai-93	7,06666667	dez-93	7,06666667	0
50	mar-97	45	fev-98	56,26666667	0
51	0	20	0	20	1/11/94
52	mar-94	8	jun-94	11,73333333	0
53	ago-97	38	jun-01	84,16666667	0
54	nov-96	36	jun-97	45,73333333	0
55	0	69	0	69	1/9/99
56	0	125,1	0	125,1	4/2/04
57	0	81	0	81	1/7/00
58	dez-94	12	0	32	1/8/96
59	0	71	0	71	1/12/99
60	jul-94	4	0	4	1/7/94
61	ago-94	5	nov-94	7	1/10/94
62	mai-04	121,03333	0	120,1	4/4/04
63	nov-96	15	dez-96	29,43333333	0
64	jun-99	60	0	73	1/7/00
65	mar-95	12	out-95	19,06666667	0
66	out-95	7	out-95	17,53333333	0
67	0	67	0	67	1/12/99
68	0	116	0	116	1/4/04
69	dez-96	29	jul-98	49	0
70	out-96	26	0	116,0666667	3/4/04
71	abr-96	19	set-96	24,33333333	0
72	0	114,1	0	114,1	4/3/04
73	fev-99	53	0	109	1/10/03

n	data meta	TLD meses	data óbito	TTS meses	data ult-cons
74	0	119	0	119	1/6/04
75	0	13	0	13	1/7/95
76	0	46	0	46	1/9/98
77	jul-95	4	set-96	18,26666667	0
78	out-95	13	set-96	24,96666667	0
79	0	114,16667	0	114,1666667	6/4/04
80	0	109	0	109	1/3/04
81	0	79	0	79	1/5/01
82	0	55	0	55	1/7/99
83	mar-96	14	jun-96	17,03333333	0
84	0	0	0	0	0
85	mar-96	19	out-96	26,83333333	0
86	mai-96	13	mai-97	26	0
87	ago-95	5	0	5,733333333	23/8/95
88	0	15,866667	jan-97	15,86666667	0
89	0	104,06667	0	104,0666667	3/4/04
90	fev-99	47	0	110	1/5/04
91	nov-95	7	jan-96	12	0
92	jul-96	16	0	16	1/7/96
93	ago-96	12	0	13,96666667	30/9/96
94	mar-97	18	0	18	1/3/97
95	mai-97	24	fev-98	33,6	0
96	0	42	0	42	1/4/99
97	mai-97	25	jul-97	27,93333333	0
98	0	99,1	0	99,1	4/4/04
99	0	31	0	31	1/7/98
100	dez-97	15	0	27	1/12/98
101	abr-97	12	jul-98	27,3	0
102	0	97	0	97	1/4/04
103	0	97,1	0	97,1	4/4/04
104	0	25	0	25	1/6/98
105	jan-02	69	fev-02	70,76666667	0
106	0	0	0	0	1/4/96
107	0	95	0	95	1/4/04
108	ago-97	15	0	29	1/10/98
109	abr-00	42	jun-00	44,4	0
110	mar-99	29	0	50	1/12/00

n	data meta	TLD meses	data óbito	TTS meses	data ult-cons
111	0	87	0	87	1/12/03
112	0	82	0	82	1/1/04
113	set-97	11	0	16	1/2/98
114	0	83,7	0	83,7	22/4/04
115	0	27,466667	0	27,46666667	15/3/00
116	0	81,533333	0	81,53333333	17/8/04
117	0	8	0	8	1/3/99
118	0	19	mar-00	20,83333333	0
119	jun-99	10	0	11	1/7/99

Anexo C - **APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 D.A.
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 CAIXA POSTAL 3091
 SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de
 Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.09.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 577/01, intitulado: "Reconstrução mamária imediata com translocação do músculo reto-abdominal (TRAM): Aspectos oncológicos no seguimento de pacientes com câncer de mama clinicamente avançado submetidas a neoadjuvância", do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

- Pesquisador Responsável: Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti
- Pesquisadora Executante: Ângela Francisca Trinconi

CAPPesq, 14 de setembro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
 Presidente da Comissão de Ética para Análise
 de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996 inciso IX 2º letra "c")

Anexo D - IMPRESSO DE PRIMEIRA CONSULTA

EXAME	DATA	RESULTADO	EXAME	DATA	RESULTADO

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SAÚDE METROPOLITANA DA GRANDE SÃO PAULO
CENTRO DE REFERENCIA DA SAÚDE DA MULHER

SERVIÇO DE MASTOLOGIA

NOME _____
R.G. _____

AMAMMESE HISTÓRIA

QUEIXA TUMOR COR FLUXO OUTRO _____
EXISTE 1 MÊS 1-3 MÊS 3-6 MÊS 6 MÊS-1 ANO MAIS DE 1 ANO
OUTROS _____

ANTECEDENTES

PESSOAL
FAMÍLIA MÃE IRMÃ TIA AVÓ PRIMA
GINECOLÓGICO _____ DATA ____/____/____
OBSTÉTRICO G0 G1 G2 - IDADE 1º PARTO _____
MAMÁRIO BENÍGNO MALÍGNO
ONCOLÓGICO _____ AMAMENTAÇÃO _____
INFORMAÇÕES ADICIONAIS _____

EXAME FÍSICO GERAL E EDUO-REGIONAL

PA _____ PULSO _____ PESO _____ ALTURA _____
GERAL _____

GINECOLÓGICO _____

CONCLUSÃO

1-NORMAL 2-PROCESSO INFLAMATÓRIO 3-DOENÇA FIBROCÍSTICA
 4-NEOPLASIA BENIGNA 5-NEOPLASIA MALÍGNA T ____ N ____ M ____ EC ____

CONDUTA _____

MÉDICO _____ DATA ____/____/____ RETORNO ____/____/____

PROCEDIMENTO PARA O DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO - DATA E RESULTADOS

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aapro MS. Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role ? *The Oncologist*.2001;6(suppl3):36-9.

Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, Perry DJ, Dubin NH, Priebat DA. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2002;183:218-21.

American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2001 [on line].

Disponível em out/2005: http://www.cancer.org/docroot/stt_o.asp

American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2005 – 2006 [on-line].

Disponível em jan/2006: http://www.cancer.org/docroot/stt_o.asp

Behnam AB, Nguyen D, Moran SL, Serletti JM. TRAM flap breast reconstruction for patients with advanced breast disease. *Ann Plast Surg*.2003;50:567-71.

Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable cancer. *N Engl J Med*. 1976;294:405-10.

Bonadonna G, De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1978;1:53-9.

Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Yoldi GC, Zucali R, Rilke F, Andreola S, Silvestrini R, Di Fronzo G, Valagussa P. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1539-45.

Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93-100.

Brasil- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência de câncer no Brasil – Estimativa 1999 [on-line]. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. Disponível em mar/2005: <http://www.inca.gov.br/estimativa/1999>

Brasil - Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência de câncer no Brasil – Estimativa 2005 [on-line]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em jan/2006: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2005>

Brasil – Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Dados consolidados para o período de 1994 a 1998 [on-line]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em jan/2006: http://www.inca.gov.br/rhc/docs/inca_94_98

Brasil - Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Análise dos dados de mortalidade do Brasil e Regiões, 2002 [on-line]. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Disponível em out/2005: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/mortalidade2002.pdf>

Brenelli HB. Influência da reconstrução mamária imediata com retalho miocutâneo abdominal no prognóstico e na qualidade de vida [tese]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 1994.

Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*. 1970;57:579-94.

Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, Rosenman J, Ollila D, Graham M. Long-Term Outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg*. 2002;236:295-303.

Carramaschi FR. Reconstrução mamária imediata pós-mastectomia radical com retalho músculo-cutâneo de reto abdominal no câncer precoce e

avançado de mama [tese livre-docência]. São Paulo:Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.

Carramaschi FR, Ferreira MC, Herson MR, de Souza AZ, Pinotti JA. Reconstrução mamária imediata com o uso do retalho microcirúrgico do músculo reto abdominal. *Rev Hosp Clin Fac Méd São Paulo*. 1992; 47:276-9.

Colleoni M, Nole F, Minchella I, Noberasco C, LuiniA, Orecchia A, Veronesi P, Zurrída S, Viale G, Goldhirsch A. Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:641-45.

Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc*. 1964;26:103-10.

Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc*. 1972;34:187-220.

Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. 2ª ed. São Paulo: SBD-FMUSP; 2005.

Eberlein TJ, Crespo LD, Smith BL, Hergueter CA, Douville L, Eriksson E. Prospective evaluation of immediate reconstruction after mastectomy. *Ann Surg*. 1993;218:29-36.

Edwin Smith Papyrus. The Edwin Smith Surgical Papyrus – case forty five [online]. Disponível em out/2005: <http://www.touregypt.net/edwinsmithsurgical.htm>

Elliott LF, Eskenazi L, Beegle PH, Podres PE, Drazan L. Immediate TRAM flap breast reconstruction: 128 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92:217-27.

Fisher B, Raudin RG, Ausman RK, Slach NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of decade of cooperative investigation. *Ann Surg.* 1968;168:337-56.

Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, De Cillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in Women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-93.

Fletcher GH, Tapley ND, Spanos WJ Jr, Montague ED, Schell S, Oswald MJ. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 1982;49:1316-9.

Foster RD, Hansen SL, Esserman LJ, Hwang ES, Ewing C, Lane K, Anthony JP. Safety of immediate transverse rectus abdominis myocutaneous breast reconstruction for patients with locally advanced disease. *Arch Surg.* 2005;140:196-200.

Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002;80:4-11.

Georgiade GS, Riefkohl R, Cox E, McCarty KS, Seigler HF, Georgiade NG, Snowwhite JC. Long-term clinical outcome of immediate reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76:415-20.

Godfrey PM, Godfrey NV, Romita MC. Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:1039-44.

Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(suppl1):S149-61.

Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1894-1895;4:297-350 apud Frykberg ER, Bland KI.

Evolução dos princípios cirúrgicos para o tratamento de câncer de mama. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole; 1994. p. 620.

Hartrampf GR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:216-25.

Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, McBride M, Martin RG, Montague E. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*. 1988;62:2507-16.

Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer*. 1986;57:2217-21.

Huang H, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Aysegul AS, Buchholz TA. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:351-7.

Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, Ames FC, McNeese MD, Kroll SS, Singletary SE. Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:377-84.

Johnson CH, Van Heerden JA, Donohue JH, Martin JK, Jackson IT, Ilstrup DM. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg*. 1989;124:819-824.

Jóźwik M, Rouanet P, Sobierajski J, Pujol H. Immediate breast reconstruction revisited. *Ann Chir Gynaecol*. 1995;84:11-6.

Kaplan EL, Meier P. Nparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc*. 1958;53:457-81.

Keines G. Radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Lancet*. 1928;2:108-11 apud Frykberg ER, Bland KI. Evolução dos princípios cirúrgicos para o tratamento de câncer de mama. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole;1994. p. 634.

Kroll SS. Immediate breast reconstruction. *Ann Chir Gynaecol*. 1997;86:5-12.

Kuerer Hm, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Cuchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant. *J Clin Oncol*. 1999;17:460-9.

Kurbet S. Quimioterapia neo-adjuvante: fatores relacionados com resposta, extensão cirúrgica e sobrevida em mulheres com câncer de mama. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

Langlands A. Locally advanced breast cancer. *Aust N Z J Surg*. 1995;65:896-7.

Langstein HN, Cheng MH, Singletary E, Robb GL, Hoy E, Smith TL, Kroll SS. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:712-20.

Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1221-30 apud Frykberg ER, Bland KI. Evolução dos princípios cirúrgicos para o tratamento de câncer de mama. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole; 1994. p. 637.

Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes ? *J Surg Res.* 2003;113:109-13.

McCraw JB, Cramer AR, Horton CE. Reconstrução mamária após mastectomia. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas.* São Paulo: Manole; 1994. p. 745.

Mendes FH, Mendes SRF, Mélega JM. Criteria for indication of breast reconstruction. *São Paulo Méd J.* 1994;112:54850.

Mohamed SA, Sakr MF, El-Hammadi HA, Moussa MM, El-Sharaky MM. The use of "TRAM" flap in some oncological problems. *Int Surg.* 2000;85:347-52.

Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, Goodnight Jr JE, Bold RJ. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications. *Arch Surg.* 2004;139:988-91.

Newman LA, KuererHM, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, Theriault R, Fy N, Kroll SS, Rob GL, Singletary E. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:671-75.

Noguchi M, Eaashi M, Ohta N, Kitagawa H, Kinoshita K, Thomas M, Taniya T, Miyazaki I, Yamada T, Nakagawa M. Mastectomy with and without immediate

breast reconstruction using a musculocutaneous flap. *Am J Surg.* 1993;166:279-83.

Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rosse D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconst Surg.* 1994;93:96-108.

O'Brien W, Hasselgren PO, Hummel RP, Coith R, Hyams D, Kurtzman L, Neale HW. Comparison of postoperative wound complications and early cancer recurrence between patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Am J Surg.* 1993;166:1-5.

Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br j Cancer.* 1948;2:7-13 apud Frykberg ER, Bland KI. Evolução dos princípios cirúrgicos para o tratamento de câncer de mama. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas.* São Paulo: Manole; 1994. p. 636.

Petit JY, Barreau-Pouaher L, Le M, Lehmann A, Rietjens M. Immediate mammary reconstruction in the radical treatment of cancer of the breast. *Ann Chir Plast Esthet.* 1992;37:701-8.

Pinotti JA, Teixeira LC, Keppke EM, Baroudi R, Mata S, Knobel CF, Pinotti S. Mastectomia radical com reconstrução imediata. *Gin Obst Brás.* 1984;7:171-91.

Pinotti JA. Programas de detecção e controle do câncer mamário. In: Pinotti JA. *Compêndio de mastologia.* São Paulo: Manole; 1991. p. 282.

Pinotti JÁ, Teixeira LC, Keppke EM, Baroudi R, Matta SM. Mastectomia radical com reconstrução imediata. Uma nova abordagem terapêutica. In: Pinotti JÁ. *Compêndio de mastologia.* São Paulo: Manole; 1991. p. 328-41.

Poole GV, Thigpen T, Vance RB, Barber H. Management of women who present with T4 breast cancer. *Am Surg.* 2004;70:662-7.

Sandelin K, Billgren AM, Wickman M. Management, morbidity, and oncologic aspects in 100 consecutive patients with immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:159-65.

Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage I and III breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182:341-6.

Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast Reconst Surg.* 1994;93:1191-207.

Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, Kister SJ, Gump FE, Forde KA. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:619-28.

Sultan MR, Smith ML, Estabrook A, Schnabel F, Singh D. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg.* 1997;38:345-51.

Swain SM, Lippman ME. Câncer de mama localmente avançado. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 1994. p. 955-76.

Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, Buffat L, Deniaud E, Belkacémi Y, Benmiloud M, Huart J, Laugier A, Schlienger M. Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol.* 1997;42:219-29.

Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-

term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1990;15:137-47.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing Mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6-11.

Veronesi U, Zurrada S, Greco M. Surgical Pitfalls after preoperative chemotherapy in large size breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1994;20:641-3.

Wilson CR, Brown IM, Weiller-Mithoff E, George WD, Doughty JC. Immediate breast reconstruction does not lead to a delay in the delivery of adjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:624-7.

Yeh KA, Lyle G, Wei JP, Sherry R. Immediate breast reconstruction in breast cancer: morbidity and outcome. *Am Surg.* 1998;64:1195-9.

Yildirim E, Dalgiç T, Berberoglu U. Prognostic significance of Young age in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2000;74:267-72.