

MARCOS DESIDÉRIO RICCI

**Impacto da mamoplastia redutora contralateral,
em pacientes com câncer de mama, na
detecção de carcinoma oculto sincrônico e
diminuição no risco de carcinoma metacrônico**

Tese apresentada ao Departamento de
Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

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

São Paulo

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ricci, Marcos Desidério

Impacto da mamoplastia redutora contralateral, em pacientes com câncer de mama, na detecção de carcinoma oculto sincrônico e diminuição no risco de carcinoma metacrônico / Marcos Desidério Ricci. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--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.NEOPLASIAS MAMÁRIAS/cirurgia 2.MAMOPLASTIA/métodos 3.SEGUNDA NEOPLASIA PRIMÁRIA 4.CIRURGIA PLÁSTICA 5.PROGNÓSTICO 6.SOBREVIVÊNCIA LIVRE DA DOENÇA

USP/FM/SBD-402/04

DEDICATÓRIA

*À minha mãe,
que superando todas as dificuldades, protegeu, afagou e
deu um pouco de si em cada momento
de minha formação.*

*À Gabriela Feres Ribeiro,
que de forma paciente, compreendeu a ausência, oferecendo
apoio constante com palavras e atitudes que tornou serena
essa caminhada.*

*Ao Professor José Aristodemo Pinotti,
que desperta diariamente no aluno o desejo do conhecer,
selecionando com senso prático aquilo
que vale a pena ser empreendido.*

AGRADECIMENTOS

À amiga **Arícia Helena Galvão Giribela**, fundamental em diversas fases da elaboração desta tese, estimulando nos momentos de recolhimento.

Aos meus irmãos de coração, **Roberto Augusto do Nascimento**, **Paulo César de Ávila Morales** e **Paulo Sérgio Tosi**, que de forma digna, ética e amiga, percorreram comigo as trilhas da medicina.

Ao Dr. **Carlos Alberto Komatsu**, Prof. **Fábio Rosa Carramaschi** e Dr. **Alexandre Mendonça Munhoz**, que contribuíram em diversas fases desta tese, buscando sempre a perfeição estética, que serviram de inspiração na confecção da tese.

Aos amigos **José Roberto Filassi**, **Alfredo Barros** e **Nilson Roberto de Melo**, que servem de estímulo constante para meu aprendizado, contribuindo em diversas fases desta tese.

À Professora **Ângela Maggio da Fonseca**, pela incansável resignação de sua vida pela formação dos pós-graduandos.

Às amigas **Marianne Pinotti** e **Silvia Helena Coletti**, e aos amigos **Celso K. Taniguchi**, **Felipe Eduardo Martins Andrade**, **Marcelo Gennari Boratto**, **Sérgio Podgaec** e **Elias Sadalla Filho**, pela convivência prazerosa nos últimos anos.

Ao Professor **Luiz Carlos Teixeira**, exemplo singular de dedicação e respeito a paciente oncológica.

As Sras. **Corina Pessoa de Abreu** e **Vera Maria de Almeida Bibbo**, pelo constante apoio e preocupação com minha carreira acadêmica.

Aos colegas **Carlos Alberto Ruiz**, **José Roberto M. Piato**, **Lincoln Mori** e **Luis Carlos Prado**, brilhantes membros do Serviço de Mastologia do HCFMUSP.

Às amigas do Serviço de Ginecologia do HCFMUSP, **Ângela M. Mariano**, **Beatriz Stojanoff**, **Cláudia Aparecida Vieira**, **Cristiane Rodrigues do Amaral**, **Cátia Regina Borges**, **Célia Maria Oliveira de Lima**, **Neuza Angueira Jagosich**, e **Patrícia Romano** por sempre terem uma palavra amiga, acalentando nos momentos mais difíceis.

A Sra. **Elisabete Gomes** e todas as funcionárias da Clínica José Aristodemo Pinotti, que me criaram um ambiente familiar de convivência nos últimos anos.

“A matrícula em um instituto de Medicina pode ser o fruto de um cálculo, de um sonho, de um palpito, e talvez de positiva vocação; mas o verdadeiro estudo da Medicina só se faz no hospital, de todas os modos, investigando, vendo, ouvindo e parece que até respirando neste ambiente; assim como o verdadeiro amor da Medicina também só aqui nasce e cresce, a cabeceira dos doentes, quando a piedade pelo sofrimento nos invade o coração e dele se apodera, quando a luta entre a ciência e a moléstia nos empolga e toda a nossa alma vibra ante essa luta”.

“Aquele que for fechado a estas paixões, renuncie para logo ao exercício de uma arte em que há de ser um supérfluo, um vencido, um incrédulo, e, ao cabo, um maldizente”.

Miguel Couto

SUMÁRIO

LISTA

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1. Fatores de risco para câncer de mama contralateral.....	8
2.1.2. História familiar de câncer de mama.....	8
2.1.2.1. Câncer de mama familiar.....	9
2.1.2.2. Câncer de mama hereditário.....	9
2.1.3. Exposição prévia à irradiação.....	10
2.1.4. Histopatologia do câncer de mama primário.....	10
2.1.5. Estádio do câncer de mama primário.....	13
2.2. Câncer de mama sincrônico, metacrônico e metastático.....	13
2.3. Biópsia da mama contralateral.....	17
2.4. Detecção de carcinoma oculto em espécimes de mamoplastia contralateral....	19
2.5. Mamoplastia bilateral estética na redução do risco de câncer de mama.....	21
3. OBJETIVOS.....	24
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
4.1. Casuística.....	27
4.1.1. Grupo estudo.....	27
4.1.2. Grupo controle.....	29
4.2. Métodos.....	30
4.2.1. Idade.....	30
4.2.2. Antecedentes familiares.....	30
4.2.3. Análise anatomopatológica dos espécimes.....	30
4.2.4. Tamanho do tumor.....	30
4.2.5. Tipo histológico.....	31
4.2.6. Grau histológico.....	31
4.2.7. Invasão vascular e linfática.....	31
4.2.8. Multifocalidade.....	32

4.2.9. Classificação histológica das lesões não malignas.....	32
4.2.10. Análise citohistológica intraoperatória dos espécimes.....	32
4.2.11. Análise do receptor de estrogênio e proto-oncogeneHER 2/neu dos espécimes	33
4.2.12. Estadiamento do tumor.....	34
4.2.13. Biópsia do linfonodo sentinela.....	35
4.2.14. Tipo de cirurgia do câncer de mama.....	36
4.2.15. Mamoplastia redutora de simetrização contralateral.....	37
4.2.16. Tratamento adjuvante.....	38
4.2.17. Tempo de início da terapia adjuvante.....	41
4.2.18. Seguimento.....	41
4.2.19. Tempo livre de doença.....	42
4.2.20. Tempo de sobrevida total.....	42
4.2.21. Registro dos eventos.....	43
4.2.22. Câncer na mama oposta.....	43
4.2.23. Estado atual.....	44
4.3. Análise estatística.....	44
4.4. Aspectos éticos.....	46
5. RESULTADOS.....	47
5.1. Casos de carcinoma oculto contralateral sincrônico, lesões proliferativas atípicas e carcinoma <i>in situ</i> nos espécimes histológicos.....	48
5.2. Tempo de início da terapia adjuvante (quimioterapia ou radioterapia) após o tratamento cirúrgico.....	50
5.3. Casos de câncer contralateral metacrônico, diagnosticados durante o seguimento oncológico.....	50
5.3.1. Estatística descritiva do grupo estudo e controle.....	50
5.3.1.1. Faixa etária.....	51
5.3.1.2. Diâmetro tumoral.....	52
5.3.1.3. Número de linfonodos axilares positivos.....	52
5.3.1.4. Estadiamento.....	53
5.3.2. Casos diagnosticados com câncer contralateral metacrônico.....	53
5.3.2.1. Características das pacientes diagnosticadas com câncer de mama metacrônico.	54

5.4. Impacto da mamoplastia redutora contralateral de simetrização sobre a sobrevida livre de doença e sobrevida total.....	57
5.4.1. Tempo livre da doença.....	57
5.4.2. Tempo de sobrevida total.....	59
5.5. Determinação dos fatores relacionados com câncer contralateral metacrônico..	60
5.5.1. Tipo histológico.....	60
5.5.2. Número de focos tumorais.....	61
5.5.3. Antecedentes familiares.....	62
5.5.4. Receptor de estrógeno.....	63
5.5.5. Expressão do proto-oncogene HER 2/neu.....	63
5.5.6. Influência dos antecedentes familiares, presença do receptor de estrogênio e HER 2/neu positivo, estágio e faixa etária na incidência do câncer metacrônico.....	64
5.5.7. Hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno e ocorrência de câncer contralateral	66
5.5.8. Quimioterapia adjuvante e ocorrência de câncer contralateral.....	68
6. DISCUSSÃO.....	70
7. CONCLUSÕES.....	85
8. ANEXOS.....	88
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114
10. APÊNDICE	

LISTA

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

et al.	e outros (as)
cGy	centi Grays
%	porcentagem
n	número de casos
ml	mililitros
MBq	mega Bequerel
mg	miligrama
m ²	metro quadrado
Mv	megavolts
Min.	mínimo
Max.	Máximo
p	valor de significância estatística (p valor)
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
Tu	tamanho do tumor
TNM	T (tumor primário), N (linfonodos regionais), M (metástase a distância)
Tc	tecnésio
χ^2	Qui-quadrado

RESUMO

Ricci MD. *Impacto da mamoplastia redutora contralateral, em pacientes com câncer de mama, na detecção de carcinoma oculto sincrônico e diminuição no risco de carcinoma metacrônico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 131p.*

INTRODUÇÃO: O principal fator de risco para câncer de mama é o antecedente pessoal de câncer na mama contralateral. A mamoplastia redutora de finalidade estética, tem sido implicada com redução no risco para câncer de mama. A mamoplastia redutora contralateral de simetrização, em pacientes operadas por câncer, contribui no diagnóstico de lesões precursoras e carcinoma oculto. **OBJETIVOS:** Determinar a ocorrência de lesões precursoras e carcinoma oculto de mama, em pacientes submetidas a mamoplastia redutora de simetrização. Comparar estas pacientes, com um grupo controle de pacientes não submetidas a tal cirurgia, analisando o tempo de início da terapia adjuvante – quimioterapia ou radioterapia -, tempo livre de doença e sobrevida total, taxa de ocorrência e fatores relacionados com o câncer metacrônico. **MÉTODOS:** Estudaram-se 249 mulheres com diagnóstico de carcinoma invasivo de mama não metastático, divididas em dois grupos. O grupo estudo, constituído por 114 mulheres submetidas a mamoplastia redutora contralateral, e o grupo controle, constituído por 135 pacientes não submetidas a esta cirurgia. Foram excluídas do estudo todas as pacientes que apresentaram lesões suspeitas na mama oposta, bem como aquelas com antecedente de mamoplastia redutora. **RESULTADOS:** As pacientes submetidas a mamoplastia redutora de simetrização tiveram diagnóstico de carcinoma invasivo oculto sincrônico em 1,8% dos casos, carcinoma ductal *in situ* em 2,6%, e lesões proliferativas atípicas em 14,9%. O tempo de início da terapia adjuvante não foi influenciado pela mamoplastia de simetrização ($p=0,826$). Nas pacientes submetidas a mamoplastia, o câncer contralateral metacrônico ocorreu em 1,8% dos casos, enquanto que no grupo controle em 6,7%, demonstrando indícios de associação entre mamoplastia redutora contralateral e redução na ocorrência de câncer metacrônico ($p=0,094$). O tempo livre de doença e sobrevida total não foi influenciado pela mamoplastia. Os fatores relacionados com maior ocorrência foram os antecedentes familiares e o diagnóstico do tumor contralateral em estágio inicial. A quimioterapia adjuvante esteve relacionada com diminuição da ocorrência. **CONCLUSÕES:** A mamoplastia redutora contralateral de simetrização oferece uma oportunidade de diagnóstico de lesões de risco, tumores *in situ* e invasivos, além de demonstrar indícios de redução da ocorrência de câncer metacrônico durante seguimento oncológico.

SUMMARY

Ricci MD. *Impact of the contralateral and reduction mammoplasty in patients with breast cancer, detection of occult and synchronistical carcinoma and reduction of the risk of the metachronic carcinoma* [Thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil, 2004. 131p.

INTRODUCTION: The principal risk factor for breast cancer is a personal antecedent of contralateral breast cancer. A reduction mammoplasty has an esthetical purpose and implies in the reduction of the risk of breast cancer. The contralateral and reduction mammoplasty with simetrization in patients with cancer and submitted to surgeries, contributes for the diagnosis of precursor lesions and occult carcinoma. **OBJECTIVES:** Determine the occurrence of precursor lesions and breast occult carcinoma in patients submitted to reduction mammoplasty with simetrization. Compare these patients with a control group of patients that were not submitted to that type of surgery, analyzing the time of initiating of the adjuvant therapy (chemotherapy and radiotherapy), disease-free time and total survival, occurrence tax and factors related with metachronic cancer. **METHODS:** 249 women with diagnosis of non-metastatic invasive breast carcinoma were studied and divided in two groups. The studied group was constituted of 114 women, who were submitted to reduction and contralateral mammoplasty, and the control group constituted of 135 patients, who were not submitted to this type of surgery. All the patients suspected to have lesions on the contralateral breast were excluded from this study, as well as, those with antecedents of reduction mammoplasty. **RESULTS:** The patients submitted to reduction mammoplasty with simetrization had a diagnosis of an occult, synchronic and invasive carcinoma in 1.8% of the cases, ductal carcinoma *in situ* in 2.6%, and proliferative and atypical lesions were found in 14.9%. The time of initiating the adjuvant therapy had no influence with the mammoplasty of simetrization ($p=0.826$). Patients submitted to mammoplasty, metachronic contralateral cancer occurred in 1.8% of the cases, whereas the control group demonstrated in 6.7% evidencing association between contralateral and reduction mammoplasty of occurrence of metachronic cancer ($p=0.094$). The disease-free time of the disease and total survival was not influenced by the mammoplasty. The factors related with a greater occurrence were the familiar antecedents and the diagnosis of the contralateral tumor in initial stage. The adjuvant chemotherapy adjuvant was related with the reduction of the occurrence. **CONCLUSIONS:** The contralateral and reduction mammoplasty with simetrization gives an opportunity for diagnosis of risk lesions, *in situ* and invasive tumors, besides demonstrating evidences of reduction of metachronic cancer during the oncological *follow-up*.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, 49.470 novos casos de câncer de mama são estimados para o ano de 2005, com taxa bruta de 52,93 casos por 100.000 mulheres (Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, 2004). Embora o câncer de mama contralateral seja incomum, comparativamente a incidência global de câncer mamário, o risco relativo de a paciente desenvolver um tumor contralateral é 1,5 a 5,5 vezes maior do que aquele esperado para o diagnóstico de câncer de mama na população geral (Fracchia e Borgen, 1991; Dawson et al., 1998; Chen et al., 1999).

O fator mais importante para predispor a paciente a desenvolver câncer de mama contralateral é a história prévia de câncer na mama ipsilateral. A falta de padrões diagnósticos precisos conduz a discrepâncias significativas nas estimativas do câncer de mama contralateral. Na maioria dos estudos, o risco de tumor contralateral durante o seguimento oncológico é estimado em aproximadamente 0,5 a 1% ao ano (Healey et al., 1993; Singletary et al., 1994; Dawson et al., 1998; Kollias et al., 1999). A incidência cumulativa do câncer de mama bilateral é limitada por dificuldades na análise, que depende da expectativa de vida das pacientes, tempo de seguimento, inclusão de carcinomas *in situ* nos dados estatísticos, e propedêutica utilizada para detecção do tumor. A maioria dos estudos disponíveis relata que 5 a 10% das mulheres tratadas por câncer de mama terão diagnóstico de câncer na mama contralateral, quando métodos de detecção não invasivos são utilizados no rastreamento (Leis, 1978;

Chaudary et al., 1984; Rosen et al., 1989; Healey et al., 1993; Roubidoux et al., 1995; Kollias et al., 1999; Fowble et al., 2001).

Nielsen et al., 1986, pesquisaram em necrópsias de pacientes com história pessoal de câncer de mama, a incidência de câncer contralateral. Os autores encontraram taxa de 21 a 68%, incluindo tumores invasivos e *in situ*.

No instante do tratamento cirúrgico do câncer de mama, a biópsia aleatória da mama oposta, ou a análise histológica de espécimes de adenomastectomia contralateral de redução de risco, contribuem no aumento das taxas de detecção de carcinoma oculto ou subclínico (Urban et al., 1977; Fracchia e Borgen, 1991; Dawson et al., 1998; Chen et al., 1999). Por outro lado, o significado de tal prática, unicamente com esta finalidade, é de valor questionável. Isto ocorre porque as taxas de detecção de câncer, por meio de biópsias contralaterais simultâneas ao tratamento do tumor ipsilateral, são discordantes daquelas encontradas durante o seguimento oncológico. Além disso, estudos similares, realizados aleatoriamente em mulheres não portadoras de câncer de mama, também demonstraram alta frequência de câncer subclínico (Nielsen et al., 1987; Torres et al., 1995; Ozmen et al., 2000; Colwell et al., 2004).

O câncer de mama contralateral primário, de acordo com a época do diagnóstico, pode ser denominado sincrônico (simultâneo) ou metacrônico (não simultâneo).

Teoricamente, o volume de tecido glandular pode estar diretamente relacionado com o risco de desenvolver câncer de mama (Brinton et al., 2001) A redução do tecido mamário pode diminuir o risco de câncer por

eliminar células destinadas a carcinogênese. A remoção de ductos e tecido estromal periductal contribuiria na diminuição do risco, uma vez que um volume maior de células aumenta a probabilidade de transformação maligna (Boice Jr et al., 1997). A mamoplastia redutora de finalidade estética, foi implicada na redução do risco de câncer de mama de 28 a 50% (Brinton et al., 1996; Baasch et al., 1996; Boice Jr. et al., 2000).

Ao lado dos trabalhos que buscam melhora nas taxas de intervalo livre de doença e sobrevida total, por meio de ensaios clínicos que envolvem novos esquemas de quimioterapia, hormonioterapia e técnicas de radioterapia, outros pesquisadores analisam o impacto do aprimoramento estético ao término da cirurgia primária, e seus efeitos na melhora da qualidade de vida (Sachini et al, 1991).

Todavia, ainda existem resistências a participação do cirurgião plástico durante o tratamento do câncer de mama, particularmente quando esta é feita no mesmo tempo da cirurgia primária. A própria reconstrução mamária imediata, em pacientes submetidas a mastectomia, foi considerado procedimento inadequado oncológicamente (Georgiade et al, 1985; Johnson et al, 1989). A remodelação da mama operada e a simetrização da mama oposta, somente a partir da última década passaram a constar em publicações científicas (Laxenaire et al, 1995; Petit et al, 1997; Garusi et al, 1997; Petit et al; 1998; Shrotria, 2001).

O termo “carcinoma oculto” pode compreender pelo menos três conceitos (Torralba et al., 2000). Podem receber esta denominação aqueles cânceres que têm como primeira manifestação clínica à ocorrência de

metástases nos linfonodos axilares ou extra-linfonodais, na ausência de qualquer sinal clínico ou radiológico na mama. O termo “carcinoma mamograficamente oculto”, também reconhecido como “tumor de intervalo”, se delegaria a aqueles que aparecem durante o intervalo entre duas mamografias de rastreamento, ou quando diagnosticados por outras técnicas que não a mamografia (Holland et al., 1983; Torralba et al., 2000). O terceiro conceito inclui aqueles cânceres não palpáveis, que são detectados pela presença de microcalcificações, zonas pseudonodulares ou nódulos subclínicos. Este último é aquele utilizado por diversos autores ao se referirem ao câncer detectado na mama contralateral durante as mamoplastias redutoras (Petit et al., 1997; Gershenwald et al., 1998; Dawson et al., 1998; Colwell et al., 2004).

Da mesma forma que recentes evidências têm relacionado a mamoplastia redutora estética com diminuição no risco para câncer de mama, neste trabalho procuramos estudar se também existe esta relação entre as pacientes submetidas a mamoplastia redutora de simetrização, realizadas durante o tratamento do câncer de mama ipsolateral, e diminuição na ocorrência de câncer de mama contralateral metacrônico (Brinton et al., 1996; Baasch et al., 1996; Boice Jr. et al., 2000).

A literatura refere que a mamoplastia redutora contralateral, realizada no mesmo tempo da cirurgia primária, é uma boa oportunidade de avaliação das características histológicas da mama oposta, particularmente na detecção de lesões precursoras e carcinoma invasor (Petit et al., 1997; Gershenwald et al., 1998; Dawson et al., 1998; Colwell et al., 2004). Todavia,

não há relatos sobre o impacto de tal manejo no início do tratamento adjuvante, bem como sua influência no intervalo livre de doença e sobrevida total. Este trabalho procura discutir e responder estas questões.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fatores de risco para câncer de mama contralateral

O câncer de mama hereditário é o fator significativo mais comum que aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de mama bilateral (Hilslop et al., 1984; Bernstein et al., 1992; Dawson et al., 1998; Fowble et al., 2001). Outros fatores também têm sido relacionados a aumento no risco de câncer de mama contralateral. Dentre eles, os mais freqüentemente aventados são: o câncer de mama familiar, idade ao diagnóstico do tumor ipsolateral, exposição à radiação em idade jovem, tipo histológico do tumor ipsolateral, estágio da doença e multicentricidade ou multifocalidade. (Fracchia e Borgen, 1991; Dawson et al., 1998; Kollias et al., 1999; Fowble et al., 2001; Newman et al., 2001). O tratamento adjuvante com quimioterapia e tamoxifeno parecem diminuir a ocorrência de câncer metacrônico (Lavey et al., 1990; Bernstein et al., 1992; Mason et al., 1993; Bröet et al., 1995; Kollias et al., 1999).

2.1.2. História familiar de câncer de mama

A história familiar de câncer de mama se associa fortemente com maior ocorrência de câncer contralateral, em qualquer grau de parentesco, particularmente quando o diagnóstico é feito em paciente jovem (Horn e Thompson, 1988; Bernstein et al., 1992; Dawson et al., 1998; Kollias et al., 1999).

2.1.2.1. Câncer de mama familiar

O câncer de mama familiar é definido como aquele desenvolvido em paciente com um ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer de mama, não reunindo os critérios para câncer de mama hereditário (Dawson et al., 1998). Pacientes com câncer de mama familiar têm um risco 2 a 10 vezes maior para câncer de mama bilateral, comparativamente às pacientes com câncer de mama sem este antecedente (Bernstein et al., 1992).

2.1.2.2. Câncer de mama hereditário

O câncer de mama hereditário é aquele decorrente de mutações genéticas específicas. A suspeita de câncer de mama hereditário pode ser feita em pacientes com mais de um dos fatores relacionados a seguir: idade menor que 45 anos no momento do diagnóstico, bilateralidade, padrão de herança autossômica dominante, e maior frequência de outros cânceres primários (Dawson et al., 1998; Brose et al., 2002). Estima-se que 2 a 5% dos cânceres são hereditários, metade relacionados a mutações do gene BRCA 1 e BRCA 2 (Weber BL, 1994). Mutações no gene BRCA 1 têm sido relacionadas com risco estimado de desenvolvimento de câncer de mama primário e câncer de mama contralateral de 87% e 65%, respectivamente (Ford et al., 1994).

2.1.3. Exposição prévia à irradiação

Alguns estudos têm verificado aumento no risco de câncer de mama em mulheres expostas a radiação ionizante em idade jovem (Fraass et al., 1985; Dawson et al., 1998). O risco é conferido com exposição à bomba atômica, múltiplas radiografias de tórax por escoliose, tratamento de mastite, e radioterapia por linfoma de Hodgkin ou câncer de tireóide. O câncer de mama bilateral tem sido reportado quando a exposição à radiação ocorre antes dos 35 anos de idade, embora a magnitude do risco ainda não tenha sido adequadamente mensurada (Boice Jr et al., 1992).

Pacientes submetidas à radioterapia como tratamento adjuvante de câncer de mama também foram objeto de estudo, procurando relacionar a maior ocorrência de câncer de mama contralateral (Hankey et al., 1983; Basco et al., 1985; Lavey et al., 1990; Fowble et al., 2001; Rubino et al., 2003). Até o momento estes estudos não conseguiram demonstrar tal associação.

2.1.4. Histopatologia do câncer de mama primário

A presença de carcinoma lobular *in situ*, em paciente com câncer de mama, é um dos fatores histológicos mais comuns relacionados à ocorrência de câncer de mama contralateral, aumentado cerca de três vezes o risco (Weber et al., 1981; Schnitt e Morrow, 1999; Kollias et al., 1999; Newman et al., 2001). A multicentricidade, carcinoma lobular e

tubular invasivo também estão associados com bilateralidade (Hislop et al., 1984; Baker e Kuhajda, 1989; Fracchia e Borgen, 1991; Healey et al., 1993; Bernstein et al., 1992; Mariani et al., 1997; Kollias et al., 1999; Newman et al., 2001).

O carcinoma lobular *in situ*, na periferia da lesão invasiva (ductal ou lobular) é mais relacionado com o desenvolvimento do câncer de mama invasivo contralateral, do que o tipo histológico lobular invasivo (Fracchia e Borgen, 1991; Newman et al., 2001)

Weber et al., 1981, observaram que o risco relativo para carcinoma ductal *in situ* contralateral foi de 1,85 quando o tumor primário foi o carcinoma ductal *in situ*, e 6,85 quando foi carcinoma lobular *in situ*.

Schnitt e Morrow, 1999, em trabalho de revisão sobre o papel do carcinoma lobular *in situ* na ocorrência do câncer de mama, registraram que a presença desta lesão está relacionada ao diagnóstico de câncer na mama oposta em 9,1 a 22,9% dos casos.

O receptor de estrógeno e progesterona não foi consistentemente associado com câncer de mama bilateral (Mariani et al., 1997; Kollias et al., 1999).

Mariani et al., 1997, reviram a influência do perfil dos receptores de estrógeno e progesterona no desenvolvimento do câncer de mama contralateral em 1763 pacientes com câncer de mama e axila negativa. O receptor estrogênico positivo aparentemente tem efeito protetor em mulheres com menos de 45 anos de idade. Por outro lado, o risco de câncer de mama contralateral é maior naquelas pacientes com mais de

45 anos. O receptor de progesterona positivo foi associado com aumento no risco para câncer de mama contralateral em pacientes com carcinoma ductal invasivo, mas diminui a ocorrência naquelas com carcinoma lobular invasivo.

Kollias et al., 1999, por outro lado, não relacionaram o perfil dos receptores estrogênicos como fator preditivo significativo de câncer de mama contralateral. Os autores estudaram retrospectivamente 3.211 mulheres com menos de 70 anos operadas por câncer de mama no período de 1975 a 1995.

Os estudos que analisaram a expressão do HER-2/neu em pacientes com câncer de mama bilateral são limitados.

Newman et al., 2001, comparando fatores histológicos e imunohistoquímicos entre 70 pacientes com câncer unilateral e 70 com bilateral (62% metacrônicos), não observaram diferença na expressão do HER-2/neu entre os dois grupos.

Safal et al., 2002, em semelhante estudo, analisaram a expressão do HER-2/neu entre um grupo de 31 pacientes com câncer bilateral sincrônico e 101 com câncer unilateral. O registro dos dados demonstrou maior ocorrência nas pacientes com câncer bilateral, diferença esta estatisticamente significativa.

2.1.5. Estádio do câncer de mama primário

O tamanho do tumor e a presença de metástase linfonodal axilar foram relacionados com risco de câncer bilateral (Storm e Jensen, 1986). Por outro lado, outros autores observaram correlação positiva entre tumores localmente avançados e metástase na mama contralateral, mas não a presença de tumores primários (Cogas et al., 1993; Bröet et al., 1995).

A maioria das séries clínicas que procuraram relacionar fatores de risco para câncer de mama contralateral metacrônico, observaram uma tendência maior deste evento em pacientes com diagnóstico de câncer de mama primário de estágio I ou II (Hislop et al., 1984; Healey et al., 1993; Rochefordiere et al., 1984; Kollias et al., 1999; Newman et al., 2001). É concebível que mulheres com câncer de mama localmente avançado têm aumento nas taxas de câncer de mama contralateral metastático, que pode dificultar o diagnóstico de um câncer de mama contralateral primário. Da mesma forma, pacientes com câncer de mama de estágio inicial têm baixo risco de desenvolvimento de metástase e maior expectativa de vida com aumento na taxa cumulativa de câncer de mama contralateral primário (Bröet et al., 1995).

2.2. Câncer de mama sincrônico, metacrônico e metastático

O câncer de mama não metastático na mama oposta tem sido convencionalmente classificado como sincrônico ou metacrônico. O intervalo de tempo ao diagnóstico entre dois tumores é importante para esta

diferenciação. Alguns autores têm considerado como sincrônicos aqueles que têm o diagnóstico histológico firmado em até um mês (Prior e Waterhouse, 1981), três meses (Kessler et al., 1976; Safal et al., 2002), seis meses (McCredie et al., 1975; Rosselli Del Turco et al., 1982; Bernstein et al., 1992; Robinson et al., 1993; Rochefordiere et al., 1994; Singletary et al., 1994; Dawson et al., 1998), doze meses (Al-Jurf et al., 1981; Hislop et al., 1984; Healey et al., 1993; Ahmed et al., 1996) ou até cinco anos após o diagnóstico do câncer ipsolateral (Bloom et al., 1980). Recentemente, Janschek et al., 2001, consideraram como sincrônicos aqueles tumores diagnosticados no mesmo tempo do diagnóstico da lesão ipsolateral, e metacrônicos aqueles diagnosticados em qualquer tempo após o tratamento do câncer de mama ipsolateral.

Neste trabalho adotamos carcinoma bilateral de mama como sendo sincrônico quando os dois tumores são detectados simultaneamente, ou quando o tumor contralateral surge em intervalo menor do que seis meses após o aparecimento do primeiro tumor primário. No carcinoma bilateral metacrônico, o intervalo entre o aparecimento dos dois tumores é igual ou superior a seis meses.

O carcinoma contralateral sincrônico tem taxa de ocorrência, segundo diversos autores, de 0.3% a 2.9% (Tabela 1). A diferença varia de acordo com a inclusão ou não de carcinomas *in situ* nos dados estatísticos, bem como a definição de câncer sincrônico utilizada na análise.

Tabela 1 - Incidência de câncer de mama contralateral sincrônico (invasivo e *in situ*) diagnosticado clinicamente, ou por mamografia, até 6 meses do diagnóstico do primeiro câncer primário.

Autores	Nº Pacientes	% Câncer Contralateral
McCredie et al., 1975	3.082	0,3
Prior e Waterhouse, 1978	21.967	0,4
Hislop et al., 1984	9.000	0,7
Fracchia e Borgen, 1991	4.443	2,9
Bernstein et al., 1992	4.660	1,6
Robinson et al., 1993	139.932	1,8
Rocheferdiere et al., 1994	8.449	1,7
Singletary et al., 1994	4.554	1,9
Kollias et al., 1999	3.240	0,9

Na avaliação do câncer de mama bilateral deve ser feito o diagnóstico diferencial entre um segundo carcinoma primário, uma metástase da mama oposta ou uma metástase decorrente de neoplasias extramamárias, particularmente linfomas, leucemias, melanoma maligno e câncer do pulmão (Georgiannos et al., 2001; Akcay, 2002). Menos freqüentemente pode haver o acometimento secundário de tumores da próstata, ovário, estômago, colo uterino, rim e tumores neuroendócrinos.

As metástases mais freqüentes são provenientes de um carcinoma primário na mama contralateral. Por outro lado, não há concordância entre os autores na distinção clínica, radiológica e/ou histológica entre

neoplasias primárias e metastáticas da mama contralateral. Procurando elucidar esta questão, diversos registros têm sido citados na literatura.

Chaudary et al., 1984, propuseram critérios visando a distinção entre um tumor primário ou metastático da mama contralateral. A diferenciação se baseia em parâmetros clínicos e histopatológicos. São definidos como tumores primários àqueles que apresentam lesões *in situ*, tipo histológico diferente, grau de diferenciação histológica menor que o tumor primário da mama oposta. Na ausência de diferenças histológicas definidas, o segundo tumor é considerado como primário na ausência de metástase local, regional, ou a distância no momento do diagnóstico.

Segundo Chaudary et al., 1984, nem todos os critérios precisam estar presentes para se definir o tumor contralateral como primário.

Alguns autores incluem que podem ser primários tumores histologicamente similares, desde que não haja metástase axilar ou supraclavicular identificável, metástase a distância e/ou extensão tumoral que ultrapasse a linha média (Leis Jr, 1978; Donovan, 1990).

Segundo McSweeney e Egan, 1984, o longo intervalo de tempo entre a data de diagnóstico do tumor de mama ipsilateral e da mama oposta, pode também ser considerado como uma prova de novo tumor primário. A localização intramamária ou parenquimatosa do tumor, pode ser condição sugestiva de lesão primária. Os tumores metastáticos localizam-se preferencialmente no tecido adiposo.

Torralba et al., 2000, propuseram que o carcinoma da mama oposta seria considerado um novo tumor primário quando presente três condições:

- Inexistência de evidência de disseminação local do primeiro tumor através da linha média do tórax.
- Quando o tumor da mama oposta é diagnosticado como lesão solitária.
- O terceiro requisito necessário para excluir tumor metastático é a inexistência de metástases a distância decorrente do primeiro câncer de mama diagnosticado.

A falta de padrões diagnósticos rigorosos conduz a discrepâncias significativas nas estimativas da incidência de câncer bilateral não metastático.

Os critérios freqüentemente adotados em citações de literatura recente foram àqueles estabelecidos por Chaudary et al., 1984, tendo sido estes adotados neste trabalho (Georgiannos et al., 2001; Janschek et al., 2001; Akçay, 2002).

2.3. Biópsia da mama contralateral

No momento do diagnóstico do câncer de mama primário, a biópsia aleatória contralateral, a biópsia subareolar, as biópsias no quadrante superior externo, e as biópsias “em espelho” (aquelas selecionadas pela

mesma localização do câncer primário) têm sido descritas por diversos autores (Tabela 2). A biópsia de mama contralateral tem sido associada com aumento na detecção de câncer simultâneo oculto, mas não tem demonstrado impacto na sobrevida total (Robinson et al., 1993; Healey et al., 1993; Singletary SE et al., 1994). Além disso, as biópsias contralaterais podem causar cicatrizes, fibroses e outras lesões de reparo tecidual que podem dificultar a detecção clínica e mamográfica de tumores mamários durante o seguimento oncológico.

Tabela 2 - Detecção de carcinomas *in situ* e invasivos em espécimes histológicos de biópsias contralaterais, realizadas de diferentes formas (“espelho”, aleatórias, subareolar e quadrantes superior lateral), segundo diversos autores.

Autores	Nº Pacientes	% Tumores <i>In Situ</i>	% Tumores Invasivos
Urban et al., 1977	3.012	5.9	1.7
Wanebo et al., 1985	40	9	2
Pressman, 1986	247	11.4	1.6
Fenig et al., 1975	314	3.8	3.5
King et al., 1976	109	4.5	<1
Leis HP Jr, 1978	321	4.4	3.1
Alvarenga, 1996	267	4.2	2.6

2.4. Detecção de carcinoma oculto em espécimes de mamoplastia contralateral

Os primeiros relatos acerca da detecção de carcinoma oculto em espécimes de mamoplastia contralateral de simetrização foram feitos em pacientes submetidas a tal procedimento num segundo momento, após o tratamento cirúrgico primário. Portanto, as taxas de detecção se referiram a carcinomas metacrônicos.

Asplund et al., 1983, relataram uma série de 64 mulheres submetidas à reconstrução mamária num segundo tempo, 1,5 a 14 anos após o tratamento cirúrgico primário. A mamoplastia contralateral de simetrização foi realizada 1 a 2 meses após a reconstrução mamária. Foram detectadas 4 lesões malignas, sendo um carcinoma invasivo (1,5%) e 3 carcinomas *in situ* (4,7%).

Mascarel et al., 1986, relataram os dados de 41 pacientes submetidas a mamoplastia contralateral de simetrização no momento da reconstrução mamária, realizada um a dois anos após a mastectomia. Os autores observaram 14 (34%) casos de lesões malignas, sendo 11 (27%) lesões *in situ*, e 3 (7%) lesões invasivas.

À medida que a reconstrução estética passou a ser feita no mesmo tempo do tratamento cirúrgico primário, alguns autores passaram a relatar a ocorrência de carcinoma oculto sincrônico nos espécimes de mamoplastia redutora de simetrização (Tabela 3).

Tabela 3 – Detecção de carcinoma oculto em espécimes histológicos de mamoplastia redutora.

Autores	Nº Pacientes	% Tumores <i>In Situ</i>	%Tumores Invasivos
Petit et al., 1997	813	3.1%	1.5%
Gershenwald et al., 1998	155	2.7%	1.3%
Colwell et al., 2004	170	0.6%	0.6%
Chang et al., 2004	37	2.7%	2.7%

Petit et al., 1997, publicaram estudo que registrou a análise histopatológica de espécimes da mama contralateral, com base no resultado patológico de 813 mamoplastias realizadas no mesmo instante da cirurgia conservadora por câncer de mama de estágio inicial. Nestas pacientes, mesmo o exame pré-operatório não tendo identificado qualquer evidência clínica ou radiológica de tumor detectável, o estudo anatomopatológico do espécime excisado durante a mamoplastia revelou 4,6% de câncer de mama oculto, sendo 1,5% invasivo. Estes foram localizados principalmente no quadrante inferior e central, mediam de 3 a 16 mm, sendo que 11 eram carcinoma ductal *in situ* e 8 carcinoma ductal invasor.

Gershenwald et al., 1998, em semelhante análise da mama oposta no momento da cirurgia conservadora; encontraram 12% de hiperplasia ductal atípica, 6,5% de carcinoma lobular *in situ*, 2,7% de carcinoma ductal *in situ*, e 1,3% de carcinoma invasor.

Chang et al., 2004, descrevem 37 pacientes com câncer de mama e hipertrofia mamária, submetidas a mamoplastia redutora bilateral, realizada em combinação com a cirurgia de conservação da mama. Os espécimes da mama contralateral revelaram dois casos (5,5%) de câncer sincrônico, sendo um invasivo e outro *in situ*.

Colwell et al., 2004, analisaram a taxa de detecção de câncer em 800 mamoplastias redutoras realizadas por macromastia, simetrização em paciente com câncer e assimetria congênita. Seis cânceres foram detectados (0,8%). Destes, três eram invasivos (0,4%) e três eram carcinoma ductal *in situ* (0,4%). A análise, feita de acordo com a indicação da cirurgia, observou 1,2% no grupo da mamoplastia contralateral de simetrização (total de 170 casos), comparada com 0,7% no grupo da macromastia e 0% nas pacientes com assimetria congênita.

2.5. Mamoplastia bilateral estética na redução do risco de câncer de mama

Alguns estudos têm sugerido que a redução da glândula mamária por meio da mamoplastia redutora com finalidade estética reduz a incidência de câncer de mama, por diminuição no número de focos potenciais para desenvolvimento do câncer (Baasch et al., 1996; Brown et al., 1999; Boice Jr. et al., 2000).

Baasch et al., 1996, estudaram um grupo constituído por 1.240 mulheres submetidas a mamoplastia redutora por hipertrofia mamária na

Dinamarca, entre 1943 e 1971. Esta série de pacientes foi avaliada em 1990, quanto à taxa de ocorrência de câncer de mama. Esta taxa foi comparada com aquela esperada para a população geral. O risco relativo para câncer de mama no grupo estudo foi de 0,61, com 32 casos diagnosticados no período, enquanto que o número de casos esperados foi de 52. Houve uma redução de 39% no risco de câncer de mama.

Boice Jr et al., 1997, lideraram um estudo nacional na Dinamarca, que investigou o efeito da mamoplastia redutora sobre o subsequente risco de câncer de mama, incluindo uma avaliação dos padrões de risco por idade e tempo da cirurgia. O número de cânceres estimados foi calculado com base nos dados da população geral. De 7.720 mulheres submetidas a mamoplastia redutora, houve uma redução na ocorrência de cerca de 50%. O número de casos detectados foi de 29, enquanto que o número estimado para o período seria de 53,9.

No Canadá, Brown et al., 1999, propuseram determinar o risco do desenvolvimento do câncer de mama em pacientes submetidas a mamoplastia redutora. Os autores seguiram por 6,5 anos, 28.042 mulheres de Ontário que tiveram a ocorrência do câncer de mama comparada com a incidência da população geral desta cidade. No período de seguimento, 101 casos de câncer de mama foram diagnosticados na população de estudo, enquanto que a taxa registrada para a população geral foi de 165,8, uma redução no risco de 39%.

Boice Jr et al., 2000, analisaram o risco para câncer de mama em 31.190 mulheres submetidas a mamoplastia redutora entre 1965 a 1993 na

Suécia. A incidência de câncer foi comparada com aquela esperada na população geral. Os autores detectaram, durante média de seguimento de 7,5 anos, 161 casos de câncer de mama, quando o número esperado para aquela população era de 223. Portanto, houve uma redução de 28% no risco para câncer de mama. A magnitude da diminuição do risco foi relacionada com a quantidade de tecido mamário excisado (Brinton et al., 2001). As pacientes que tiveram mais de 800 gramas de tecido mamário removido tiveram diminuição do risco relativo de 76%.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Analisar retrospectivamente, em pacientes com câncer de mama não metastático, o efeito da mamoplastia redutora contralateral de simetrização, realizada no momento do tratamento cirúrgico da mama ipsolateral, sob os seguintes aspectos:

1. Número de casos de carcinoma oculto contralateral sincrônico, lesões proliferativas atípicas e carcinoma *in situ* nos espécimes histológicos.
2. Analisar comparativamente, a pacientes não submetidas a simetrização contralateral, sob os seguintes pontos:
 - O tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante (radioterapia ou quimioterapia).
 - A taxa de diagnóstico de carcinoma contralateral metacrônico, durante o seguimento oncológico.
 - O impacto de tal procedimento sobre a sobrevida livre de doença e sobrevida total.
3. Determinar os fatores relacionados com a ocorrência do carcinoma contralateral metacrônico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Casuística

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 249 pacientes com carcinoma invasivo de mama, não metastático, de qualquer idade, entre janeiro de 1985 e outubro de 2004. As pacientes foram atendidas no Serviço de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (59 casos) e Clínica Professor José Aristodemo Pinotti (190 casos).

As pacientes foram agrupadas em dois grupos. O grupo estudo foi constituído por pacientes tratadas primariamente por cirurgia – radical ou conservadora - seguida pela mamoplastia redutora de simetrização contralateral, realizada no mesmo tempo cirúrgico (tabelas 27, 28 e 29 – anexos). O grupo controle foi constituído por pacientes submetidas ao mesmo tratamento cirúrgico da mama ipsolateral, todavia, sem mamoplastia redutora de simetrização contralateral (tabelas 30, 31 e 32 – anexos).

4.2.1. Grupo estudo

Constituído por 114 pacientes, cuja idade variou de 26 a 75 anos, com média de 49,9 anos, e mediana de 50 anos. O tempo de seguimento mínimo foi de 8 meses, máximo de 193 meses, média de 48,7 meses e mediana de 34,4 meses.

Foram considerados fatores de inclusão no estudo:

1. Pacientes submetidas a mamoplastia contralateral de redução com finalidade estética, realizada no mesmo instante do tratamento cirúrgico primário para tratamento do câncer de mama.
2. Pacientes submetidas a quadrantectomia com linfadenectomia axilar ou mastectomia radical com reconstrução através de retalho miocutâneo ou implante (salino ou de silicone).

Foram considerados fatores de exclusão do estudo:

1. Mamoplastia redutora estética previamente ao diagnóstico de câncer.
2. Recusa da paciente em submeter-se a mamoplastia contralateral.
3. Pacientes que tenham sofrido quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvante.
4. Contra-indicações clínicas que não permitam a cirurgia estética, visando reduzir o tempo cirúrgico.
5. Condições onde a mamoplastia de redução não ofereça resultado estético satisfatório.
6. Presença de qualquer lesão clínica, radiológica ou ecográfica na mama contralateral, identificada antes da cirurgia, que mereça biópsia excisional para elucidação diagnóstica.
7. Antecedente de lesões proliferativas atípicas ou tumores *in situ* ou invasivos na mama contralateral.

Todo o tecido excisado durante a cirurgia foi analisado anatomopatologicamente no intraoperatório, e a seguir encaminhado para estudo em parafina.

4.2.2. Grupo controle

Constituído por 135 pacientes, cuja idade variou de 21 a 84 anos, média de 52,7 anos, e mediana de 51 anos. O tempo de seguimento mínimo foi de 9 meses, máximo de 190 meses, média de 54,3 meses e mediana de 38,5 meses.

Foi considerado fator de inclusão no estudo:

Pacientes submetidas a quadrantectomia com linfadenectomia axilar ou mastectomia radical com reconstrução através de retalho miocutâneo ou implante (salino ou de silicone).

Foram considerados fatores de exclusão do estudo:

1. Mamoplastia redutora estética previamente ao diagnóstico de câncer.
2. Presença de qualquer lesão clínica, radiológica ou ecográfica na mama contralateral, identificada antes da cirurgia, que mereça biópsia excisional para elucidação diagnóstica.
3. Antecedente de lesões proliferativas atípicas ou tumores *in situ* ou invasivos na mama contralateral.

4.2.Métodos

4.2.1. Idade

A idade foi registrada no momento do diagnóstico do primeiro câncer de mama primário.

4.2.2. Antecedentes familiares

Foi considerado antecedente familiar de primeiro grau, a ocorrência de câncer de mama em mãe, irmã ou filha. O antecedente de segundo grau incluiu avós, tias e primas de primeiro grau.

4.2.3. Análise anatomopatológica dos espécimes

Todos os espécimes obtidos pela ressecção mamária e linfadenectomia axilar, foram inteiramente incluídos em parafina para estudo histopatológico definitivo. O tecido linfoidoso axilar teve os linfonodos dissecados, contados e analisados histologicamente.

4.2.4. Tamanho do tumor

O maior diâmetro tumoral foi mensurado em centímetros, durante a análise histológica intraoperatória, efetuada pelo patologista.

4.2.5. Tipo histológico

A classificação histológica foi padronizada de acordo com a *World Health Organization* (Tavassoli e Devilee, 2003), encontrando-se no apêndice 1.

4.2.6. Grau histológico

Foi utilizado o método de gradação histológica de Nottingham (Apêndice 2), categorizado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) ou III (pouco diferenciado ou indiferenciado), segundo Bloom e Richardson (1957), com modificações de Elston e Ellis (1991). A distribuição do grau histológico por grupo encontra-se discriminada na tabela 33 (anexos).

4.2.7. Invasão vascular e linfática

A invasão do espaço linfovascular foi registrada, sendo considerada um fator prognóstico desfavorável. Por convenção, a embolia vascular e/ou linfática somente foram registradas se ocorreram na periferia da massa tumoral.

4.2.8. Multifocalidade

Definida como a presença de múltiplos focos de carcinoma *in situ*, ou invasivo, na periferia ou a distância do tumor invasivo da mama ipsolateral (Alvarenga, 1996).

4.2.9. Classificação histológica das lesões não malignas

Categorização de Lesões Benignas Mamárias (Apêndice 3), de acordo com os Critérios de Dupont, Paget, e Rogers (Dupont, Page, 1985; Paget et al., 1988).

4.2.10. Análise citohistológica intraoperatória dos espécimes

A avaliação intra-operatória dos espécimes, tanto do tumor primário, como do tecido excisado na simetrização, foi feita associando os dados citohistológicos aos clínicos e radiológicos. A normalização deste estudo foi feita da seguinte forma, segundo Pinotti e Carvalho, 2002:

1. Ressecção do espécime cirúrgico e demarcação de quatro margens.
2. Exame citológico da superfície das margens.
3. As margens cirúrgicas do espécime são então identificadas com tinta nanquim de cores diferentes.

4. O espécime é então fatiado a cada 3-4 mm e examinado macroscopicamente.
5. As margens suspeitas, de acordo com a análise citológica, são analisadas microscopicamente.

4.2.11. Análise do receptor de estrógeno e proto-oncogene HER 2/neu dos espécimes

A detecção do receptor de estrógeno e da expressividade do proto-oncogene HER 2/neu foram realizadas a partir de fragmentos do tumor obtidos no intraoperatório, ou procedentes de biópsia percutânea por agulha grossa.

Receptor de estrógeno

O método de imunoperoxidase pelo complexo peroxidase-antiperoxidase, com diluição dos anticorpos primários 1:100 à 1:1000 foi realizada em 71 casos.

O método de detecção imunohistoquímica com a técnica da estreptoavidina biotina peroxidase foi realizada em 178 casos.

Proto-oncogene HER 2/neu

A expressividade do HER 2/neu foi pesquisada em 162 pacientes pelo método da detecção imunohistoquímica com a técnica da estreptoavidina biotina peroxidase.

4.2.12. Estadiamento do tumor

Estadiamento clínico

O estadiamento clínico incluiu o exame físico com inspeção e palpação da pele, glândula mamária, linfonodos axilares, supraclaviculares e cervicais. Além dos parâmetros clínicos, as mamas também foram avaliadas por duas incidências da mamografia convencional e pela ultra-sonografia. A pesquisa de metástase a distância, no momento do diagnóstico, foi feita pela ultra-sonografia da pelve e abdome superior, radiografia do tórax, cintilografia óssea e marcador tumoral CA 15.3. Exames complementares foram utilizados de acordo com **antecedentes pessoais e quando estiverem alterados os exames anteriores.**

A biópsia percutânea com agulha grossa, guiada por ultra-sonografia ou estereotaxia, foi realizada na maioria dos casos, e considerado requisito atualmente indispensável na programação da técnica cirúrgica.

Estadiamento patológico

O estadiamento patológico incluiu todos os dados usados para o estadiamento clínico, acrescido daqueles da ressecção cirúrgica, e exame patológico do carcinoma com margens livres (Apêndice 4). A linfadenectomia axilar incluiu seis ou mais linfonodos (Bender et al., 2003)

Estadiamento TNM

A categorização usada para a classificação do tumor primário foi feita com base na mensuração patológica da lesão (Apêndice 5). Esta medida incluiu apenas o componente invasivo.

4.2.13. Biópsia do linfonodo sentinela

A técnica de identificação do linfonodo sentinela foi realizada em 14 casos do grupo estudo e 19 do grupo controle, tendo constituído da injeção, na periferia da lesão, de 0.2 ml de dextram 70 marcado pelo ^{99m}Tc , com atividade de 15 MBq (Piato et al., 2002). As imagens cintilográficas do sítio de injeção e dos linfonodos captantes foram obtidas quatro horas após a injeção do radiofármaco. O equipamento utilizado para o exame consistiu em gama câmara convencional equipada com colimador de baixa energia e uso geral, calibrado para ajuste fotopico em 140 kilo-eletron volt, com janela de 20%.

Para a localização intraoperatória do linfonodo sentinela utilizou-se a sonda de detecção de radiação gama, revestida por invólucro plástico estéril. O linfonodo sentinela foi analisado citologicamente, utilizando coloração por hematoxilina-eosina e exame em microscopia óptica com aumento de 40 vezes.

4.2.14. Tipo de cirurgia do câncer de mama

Cirurgia conservadora

As pacientes, candidatas à cirurgia conservadora foram submetidas às técnicas de quadrantectomia com linfadenectomia axilar, ou quadrantectomia periareolar com preservação de pele e linfadenectomia axilar.

As pacientes de ambos os grupos, candidatas à cirurgia conservadora, foram previamente investigadas quanto à presença de algum fator que representasse contra-indicação à preservação da mama, ou à radioterapia pós-operatória.

Os critérios de exclusão para cirurgia conservadora estão relacionados a seguir:

- Pacientes com suspeita radiológica ou ecográfica de tumores multifocais ou microcalcificações suspeitas e difusas detectadas pela mamografia.
- Pacientes em que a cirurgia conservadora produziria resultado estético insatisfatório, ou não permitiria a obtenção de margens de ressecção livres, como aquelas com tumores relativamente grandes em relação à mama.
- Contra-indicações a radioterapia pós-operatória: gravidez, irradiação prévia da mama, doenças vasculares do colágeno, debilidades físicas com prejuízo da capacidade de abdução e adução do membro superior.
- Preferência da paciente pela cirurgia radical.

Cirurgia radical ou radical modificada

As pacientes candidatas a cirurgia radical (Halsted) ou radical modificada (Patey ou Madden), foram submetidas a mastectomia com ou sem preservação de pele, e reconstrução por retalho miocutâneo abdominal ou implante.

As cirurgias, discriminadas por radicalidade e agrupadas por grupo, encontram-se nas tabelas 34 e 35 (anexos).

4.2.15. Mamoplastia redutora de simetrização contralateral

A escolha da técnica de simetrização foi feita de acordo com o grau de ptose e/ou hipertrofia das mamas (Ramos et al., 2002). Para as grandes hipertrofias, ou seja, ressecções acima de 500 gramas, foram utilizadas as técnicas que utilizam o pedículo superior ou os dois pedículos (superior e inferior), com cicatriz em T invertido.

Nas com ptoses acentuadas, foi utilizada a técnica que utiliza o pedículo súpero-medial ou o súpero-lateral.

Nas mamas com hipertrofia moderada e ptose leve ou moderada foram utilizadas as técnicas sem demarcação rígida com cicatriz em T invertido.

As mamas com ptose e hipertrofia discretas foram simetrizadas com as técnicas periareolar reduzida, com ou sem cicatriz vertical.

4.2.16. Tratamento adjuvante

Os dois grupos de pacientes receberam a mesma rotina de tratamento complementar.

Quimioterapia

A quimioterapia adjuvante foi realizada em 93 pacientes (85,3%) do grupo estudo, e em 112 (82,9%) do grupo controle. A axila negativa, ou seja, sem metástase linfonodal detectada no estudo anatomopatológico, não foi critério que excluiu sistematicamente as pacientes do tratamento quimioterápico adjuvante. As pacientes que não receberam esse tipo de tratamento sistêmico, ou tinham idade superior a 70 anos e contra-indicações clínicas, ou tinham axila negativa e tumores com baixo risco de recidiva. O tumor categorizado como de “baixo risco” foi definido como aquele com diâmetro igual ou menor a 10 mm, grau histológico I, receptor estrogênico positivo e ausência de invasão vascular ou linfática (Rosen et al, 1989; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, 1998). Em alguns casos, as pacientes com tumores menores de 20 mm de diâmetro, com os demais fatores favoráveis, foram excluídas do tratamento quimioterápico por serem consideradas também de “baixo risco” por alguns autores (Goldhirsch et al, 1998).

Os esquemas de quimioterapia utilizados, administrados endovenosamente foram:

- CMF, com ciclofosfamida (600 mg/m²), metotrexate (40 mg/m²) e 5-fluoracil (600 mg/m²), com intervalo de 21 dias, por 6 ciclos.
- AC, com adriamicina (60 mg/m²) e ciclofosfamida (600 mg/m²), com intervalo de 21 dias, por 6 ciclos.
- FAC, com 5-fluoracil (500 mg/m²), adriamicina (50 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²), com intervalo de 21 dias, por 6 ciclos.
- FEC, com 5-fluoracil (500 mg/m²), epirubicina (50 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²), com intervalo de 21 dias, por 6 ciclos.
- Tiopeda + Mitomicina C + Vinblastina, com tiopeda (6 mg/m²), mitomicina C (12 mg/m²) a cada seis 41 dias, e vinblastina (6 mg/m²) a cada 3 semanas.
- AT, com adriamicina (50 mg/m²) e paclitaxel (175 mg/m²) a cada 21 dias, por 6 ciclos.

O hemograma, com avaliação do número de hemácias, leucócitos e contagem de plaquetas foi avaliado antes da prescrição do ciclo seguinte, servindo como parâmetro para entender o intervalo entre eles. Como antiemético foi utilizado o ondansetron (8 mg) ou a metoclopramida (10 mg) com dexametasona (10mg), administrados diluídos endovenosamente. A quimioterapia foi ministrada ambulatorialmente em todas as pacientes.

Radioterapia

A irradiação compreendeu todo o volume mamário, tendo utilizado equipamentos de megavoltagem (cobaltoterapia ou aceleradores lineares de 4 a 6 Mv), até dose de 4500 a 5000 cGy num período de 4 a 5 semanas, com dose variando de 180 cGy a 200 cGy em cinco frações semanais. As pacientes com linfonodos positivos tiveram o campo de irradiação, bem como a dose, estendido para a fossa supraclavicular (4500 a 5000 cGy, com taxa de 180 a 200 cGy por fração). O *boost*, como reforço da dose de irradiação, foi feito no leito tumoral utilizando radiação X ou gama, braquiterapia ou elétrons em dose de 1000 a 1500 cGy. A irradiação mamária seguiu as orientações da *International Commission on Radiological Protection* (ICRP), 1991 e 1996.

Hormonioterapia

A hormonioterapia, a base de tamoxifeno, na dose de 20 mg por dia, se iniciou após a quimioterapia, quando esta foi prescrita, por 2 a 5 anos. As pacientes que fizeram uso de tal terapia foram aquelas com receptores estrogênicos positivos na pré-menopausa e pós-menopausa.

4.2.17. Tempo de início da terapia adjuvante

Foi registrado em dias, o intervalo de tempo entre a data da cirurgia e início da terapia adjuvante. Por terapia adjuvante considerou-se a quimioterapia ou radioterapia. Para a contagem deste intervalo de tempo, foi considerada a primeira terapia iniciada após a cirurgia.

4.2.18. Seguimento

Todas as pacientes foram seguidas pelo mastologista e oncologista clínico, desde a cirurgia até a última avaliação ou óbito. A rotina de seguimento recomendada, objetivando a detecção precoce de recidiva local, metástase regional ou a distância foi normalizada como se segue:

Primeiro ano

- Trimestral: Anamnese e exame físico geral e mamário. A consulta com a fisioterapeuta e psicóloga foi solicitada e realizada em todas as pacientes. Consultas posteriores com esses profissionais foram agendadas de acordo com as exigências de cada caso.
- Semestral: Anamnese, exame físico, hemograma, marcador tumoral CA15.3, radiografia do tórax, mamografia, ultra-sonografia mamária, de abdome superior e pélvico.

Após o primeiro ano

- Semestral: Anamnese, exame físico geral, mamário e ultrasonografia mamária.
- Anual: Anamnese, exame físico geral, ginecológico e mamário. Colposcopia e Papanicolaou. Ultra-sonografia pélvica, endovaginal, abdominal superior e mamária. Cintilografia óssea, radiografia do tórax, mamografia, hemograma e CA 15.3.

Exames radiológicos complementares de maior complexidade foram solicitados para esclarecimento definitivo, sempre que houve suspeita de metástase.

As pacientes que apresentaram lesões mamárias suspeitas para malignidade durante o seguimento, tiveram as mesmas elucidadas histologicamente por biópsias com agulha grossa guiadas por ultrasonografia ou biópsia cirúrgica excisional.

4.2.19. Tempo livre de doença

O tempo livre de doença é definido aquele compreendido entre o tratamento cirúrgico e o reaparecimento da doença, seja regional, local ou a distância.

4.2.20. Tempo de sobrevida total

O tempo total de sobrevida é definido como o tempo decorrido entre o procedimento cirúrgico e a morte.

4.2.21. Registro dos eventos

Recidiva local – se considerou recidiva local as lesões confirmadas histologicamente na mama ipsolateral, em pele, tecido celular subcutâneo ou parede torácica.

Recidiva regional – se considerou recidiva regional as lesões confirmadas histologicamente na axila e cadeia mamária interna ipsolateral.

Recidiva a distância – as metástases a distância foram confirmadas de acordo com dados clínicos, radiológicos e citohistológicos, de acordo com a topografia.

4.2.22. Câncer na mama oposta

Os critérios utilizados para distinção entre tumor primário ou metastático da mama contralateral, foram baseados naqueles descritos por Chaudary et al., em 1984. Os tumores são considerados primários de acordo com os critérios enumerados a seguir:

1. Presença de carcinoma ductal *in situ* na periferia do tumor.
2. O tumor da mama contralateral tem tipo histológico distinto da mama ipsolateral.
3. O grau histológico é mais diferenciado do que o tumor ipsolateral.
4. Ausência de evidência de propagação metastática da lesão ipsolateral
5. Ausência de metástase local, regional, ou a distância no momento do diagnóstico do tumor contralateral.

Segundo Chaudary et al., 1984, nem todos os critérios precisam estar presentes para se definir o tumor contralateral como primário.

4.2.23. Estado atual

O estado atual foi categorizado de acordo com dados de seguimento oncológico registrados na data da informação, ou seja, na última consulta.

- Vida sem doença – sem evidência de recidiva local, regional ou a distância.
- Vida com doença – registro de recidiva local, regional ou a distância, em tratamento oncológico.
- Óbito com doença – quando o óbito decorreu de complicações, ou em virtude da recidiva.
- Óbito sem doença – quando o óbito decorreu de outra causa não relacionada a neoplasia mamária.

4.3. Análise estatística

Para as variáveis qualitativas foram obtidas as distribuições de freqüência por grupo, o teste de associação com a simetrização foi feito com base na estatística Qui-quadrado de Pearson.

Para as variáveis quantitativas foram calculadas médias, desvios, valores mínimo e máximo e intervalo de confiança para a média com coeficiente de 95%.

Os testes comparativos das médias para os dois grupos foram feitos com base na técnica de Análise de Variância (ANOVA), a estatística aplicada foi F-Fisher. Todos os intervalos de confiança (I.C.) foram construídos com coeficiente $\gamma = 95\%$.

A metodologia de Kaplan e Méier foi empregada para ajuste das curvas de distribuição do tempo livre da doença e do tempo total da sobrevida (Kaplan, Méier, 1958). A estatística utilizada para o teste de comparação das duas distribuições dos grupos com e sem simetrização foi a de Breslow.

O nível de significância em todos os testes foi de $\alpha = 5\%$.

Para avaliação da influência dos antecedentes familiares, presença de receptor de estrogênio positivo, expressão de HER 2/neu, estágio e faixa etária na incidência do câncer de mama metacrônico, foi utilizada a técnica estatística aplicada para esse propósito, ou seja, o modelo de regressão logística multinomial. Nessa abordagem, a variável resposta foi a presença de câncer do tipo metacrônico, e as variáveis explicativas foram: antecedentes familiares (grau), presença de receptor de estrogênio positivo, expressão do HER 2/neu e estágio da doença (I, II ou III). A faixa etária foi introduzida no modelo como covariada, assim sua influência também pôde ser avaliada e controlada enquanto possível fator de confusão.

4.4. Aspectos éticos

A pesquisa foi elaborada de acordo com os padrões para a realização de experiências em seres humanos elaborada pelo Código de Nuremberg (1947), enfatizando o consentimento voluntário do paciente, acrescido das diretrizes éticas para pesquisas em seres humanos adotadas pela revisão da Declaração de Helsinque de 1989.

As orientações do Conselho Nacional de Saúde, sobre “ética em pesquisa”, foram seguidas, no momento do início da pesquisa, com base na Resolução CNS 01/88, publicada em 1988. As modificações pertinentes foram feitas e aplicadas, a partir de 1996, com base na Resolução CNS 196/96 – “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos” -, que revogou a resolução anterior.

Durante todas as fases da pesquisa e compilação dos dados, foram seguidas as normas editadas pelo Código de Ética Médica (publicado no Diário Oficial da União de 26/01/83), estando de acordo com os artigos versados no capítulo XII (Pesquisa Médica) e capítulo XIII (Publicidade e Trabalhos Científicos).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Casos de carcinoma oculto contralateral sincrônico, lesões proliferativas atípicas e carcinoma *in situ* nos espécimes histológicos

No grupo estudo, os espécimes excisados na mamoplastia redutora de simetrização foram analisados histologicamente no intraoperatório, e posteriormente após fixação por parafina. Os dados do exame anatomopatológico definitivo encontram-se discriminados na tabela 4. Quando a paciente apresentava mais de uma categoria de lesão, foi citada aquela de maior risco para desenvolvimento de câncer, para as lesões benignas, ou o grau de invasão, para as malignas.

As duas pacientes com diagnóstico de carcinoma lobular invasivo, tiveram o diagnóstico firmado no intraoperatório. Uma das pacientes com tumor de estágio T1b N0 foi submetida a mastectomia com preservação de pele e biópsia do linfonodo sentinela. A outra paciente foi submetida à quadrantectomia com esvaziamento axilar por tumor T1a N0. As pacientes com carcinoma ductal *in situ* tiveram o diagnóstico realizado no exame de parafina. Apresentavam margens de ressecção livres, tendo sido encaminhadas para radioterapia adjuvante.

Tabela 4 – Distribuição do resultado do exame anatomopatológico na mama oposta.

Resultado Anatomopatológico	n	%
Tecido Mamário Normal	5	4,4
Lesões Não Proliferativas	54	47,3
Lesões Proliferativas Sem Atipias	33	29,0
Hiperplasia Atípica (Ductal ou Lobular)	17	14,9
Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	3	2,6
Carcinoma Lobular Invasivo	2	1,8
Total	114	100

As características das duas pacientes diagnosticadas com câncer de mama sincrônico invasivo, e as três com carcinoma *in situ* encontram-se na tabela 5. Como fatores comuns, as pacientes com carcinoma oculto invasivo apresentavam o tipo histológico lobular, além do antecedente familiar para câncer de mama. O tipo histológico do tumor ipsolateral foi o carcinoma ductal invasivo em um caso, e lobular invasivo no outro.

Tabela 5 – Características clínicas, histológicas e imunohistoquímicas dos tumores sincrônicos detectados durante a cirurgia de simetrização.

	Antec. Familiar	Estádio	Tumor Primário (Ipsolateral)	Tumor Contralateral	RE	HER 2/ neu	Focos
Caso 1	Presente (1º grau)	I	Carcinoma Ductal Invasivo	Carcinoma Lobular Invasivo	positivo	positivo	1
Caso 2	Presente (2º grau)	IIA	Carcinoma Lobular Invasivo	Carcinoma Lobular Invasivo	positivo	negativo	1
Caso 3	Ausente	IIA	Carcinoma Ductal Invasivo	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	positivo	N.A.	2
Caso 4	Ausente	IIA	Carcinoma Ductal Invasivo	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	positivo	negativo	2
Caso 5	Ausente	IIIB	Carcinoma Ductal Invasivo	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	positivo	negativo	1

(**RE**: receptor de estrógeno; **N.A.**: não analisado)

5.2. Tempo de início da terapia adjuvante (quimioterapia ou radioterapia) após o tratamento cirúrgico

A comparação dos tempos médios indicou não ser significativa a diferença entre os dois grupos, a estatística do teste foi igual a $F(1;246)=0,048$ com $p=0,826$, ou seja o tempo de início do tratamento adjuvante após a cirurgia não foi influenciado pela simetrização. O tempo médio foi de 33,9 dias, com intervalo de confiança [31,7 --- 36,0] e desvio padrão de 17,4 dias.

5.3. Casos de câncer contralateral metacrônico, diagnosticados durante o seguimento oncológico

5.3.1. Estatística descritiva do grupo estudo e controle

O grupo estudo, constituído por 109 pacientes, e o controle, por 135, foram comparados quanto a idade, tamanho do tumor mensurado histologicamente, número de linfonodos positivos, estadiamento, tempo de seguimento e taxa de detecção de câncer de mama contralateral metacrônico. As pacientes diagnosticadas com tumor invasivo e as três com tumor *in situ*, durante a mamoplastia redutora de simetrização, foram excluídas do seguimento oncológico. Todavia, para o cálculo da média do

início da terapia adjuvante (quimioterapia ou radioterapia), todas as pacientes do grupo estudo (n=114) foram incluídas.

Na tabela 6 apresentamos as médias, desvios, valores extremos e intervalo de confiança para as variáveis quantitativas observadas nos dois grupos.

Tabela 6 – Estatística descritiva para o grupo estudo e controle.

	Grupo	n	Média	Desvio	I.C. 95%		Min.	Max.
					Limite Inferior	Limites Superior		
Idade	Estudo	109	49,9	10,1	48,0	51,8	26	74
	Controle	135	52,6	11,7	50,6	54,6	21	84
Diâmetro do Tumor (mm)	Estudo	109	25,9	18,4	22,5	29,3	3	100
	Controle	135	23,2	14,5	20,7	25,7	1	80
Total dos Linfonodos Dissecados	Estudo	109	22,1	11,4	19,9	24,2	1	60
	Controle	135	20,5	10,6	18,7	22,3	1	53
Proporção dos Linfonodos Positivos	Estudo	109	7,8	16,8	4,7	11,0	0	92
	Controle	135	8,5	21,0	4,9	12,1	0	100
Tempo até o Início da Terapia Adjuvante (dias)	Estudo	114	33,6	17,9	30,2	36,9	8	104
	Controle	135	34,0	16,9	31,2	36,9	7	106

5.3.1.1. Faixa etária

Na tabela 7 apresentamos a distribuição da faixa etária, discriminada de acordo com a idade menor ou igual a 50 anos, e aquelas com idade superior a 50 anos.

Tabela 7 – Distribuição das pacientes por faixa etária e grupos

Faixa Etária	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
≤ 50 anos	58 (53,2%)	63 (47,7%)	121 (49,6%)
> 50 anos	51 (46,8%)	72 (53,3%)	123 (50,4%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

A distribuição da faixa etária das pacientes pode ser considerada equivalente para os dois grupos de pacientes, o teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 0,551$, com $p=0,484$.

5.3.1.2. Diâmetro tumoral

A comparação dos valores médios observados para os dois grupos, através do teste F, indicou não ser significativa a diferença observada (tabela 6). O valor da estatística foi $F(1;247)=1,672$ com $p=0,197$.

5.3.1.3. Número de linfonodos axilares positivos

O número médio de linfonodos positivos pode ser considerado equivalente para os dois grupos de pacientes. O teste comparativo teve estatística igual a $F(1;246) = 1,208$, com $p=0,273$ (tabela 6). Se considerarmos a proporção de linfonodos positivos dentre os pesquisados, a independência do grupo fica mais acentuada. A estatística observada foi igual a $F(1;246)=0,079$ com $p=0,778$.

5.3.1.4. Estadiamento

A distribuição do estadiamento da doença nas pacientes pode ser considerada equivalente para os dois grupos de pacientes. O teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 3,169$, com $p=0,366$ (tabela 8). O estágio IIIA e IIIB foram agrupados para cálculo estatístico, por serem considerados, pelo *American Joint Committee on Cancer* e *Unión Internacional contra el Câncer*, como tumores localmente avançados (AJCC/UICC, 2002).

Tabela 8 – Distribuição do estadiamento nos grupos.

Estádio	Estudo	Controle	Total
I	43 (36,9)	54 (39,7%)	97 (39,8%)
IIA	39 (34,1)	42 (31,6%)	81 (33,2%)
IIIB	15 (13,5%)	26 (19,2%)	41 (16,8%)
IIIA + IIIB	12 (15,3%)	13 (9,5%)	25 (10,2%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

5.3.2. Casos diagnosticados com câncer contralateral metacrônico

O teste de associação entre o câncer metacrônico e a simetria teve estatística igual a $\chi^2 = 3,480$, com $p=0,062$, valor muito próximo ao nível de significância adotado (5%). De fato, se tivéssemos 278 pacientes (30 a mais do que dispomos), seria possível evidenciar essa associação.

Com base nos dados observados podemos dizer que há forte indício de associação entre câncer metacrônico e simetrização. A proporção de casos, nas pacientes que fizeram a simetrização foi de 1,8% contra 6,7% no grupo que não fez esse tipo de cirurgia (tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos casos de câncer metacrônico por grupo.

Câncer contralateral metacrônico	Grupo estudo	Grupo controle	Total
Ausente	107 (98,2%)	126 (93,3%)	233 (95,5%)
Presente	2 (1,8%)	9 (6,7%)	11 (4,5%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

5.3.2.1. Características das pacientes diagnosticadas com câncer de mama metacrônico

As pacientes com câncer de mama metacrônico foram analisadas quanto ao estágio, antecedente familiar, receptor estrogênico, número de focos e realização de quimioterapia e hormonioterapia adjuvante (tabela 10).

A maioria das pacientes teve diagnóstico do câncer de mama ipsilateral em estágio inicial, sendo sete no estágio I (63,4%), duas no IIA (18,3%), e duas no IIB (18,3%). O antecedente familiar para câncer de mama foi identificado em 3 casos (27,3%).

O receptor de estrógeno do tumor ipsilateral foi positivo em 6 pacientes (54,4%). A expressão do HER2/neu não foi analisada na maioria das pacientes (63,3%). Tal fato decorre do diagnóstico do primeiro tumor de

mama destas pacientes terem sido feitos na época em que esta análise não fazia parte da rotina institucional e privada.

Todas as pacientes apresentaram tumores ipsolaterais unifocais (100%).

A quimioterapia adjuvante foi realizada em 54,5% dos casos, enquanto a hormonioterapia em 72,7%.

O diagnóstico do câncer metacrônico foi feito, em média, com 50,2 meses de seguimento, com valor mínimo de 25 e máximo de 95 meses.

Tabela 10 – Características das pacientes com câncer de mama metacrônico, diagnosticadas durante o seguimento oncológico, no grupo estudo e controle.

		Antec. Familiar	Estádio	RE	HER 2/ neu	Focos	QT	TMX	Ocorrência
Grupo	Caso 1	ausente	I/A	Positivo	NA	1	sim	sim	46 ^o mês
Estudo	Caso 2	ausente	I	Positivo	NA	1	não	sim	74 ^o mês
Grupo	Caso 1	ausente	I	Positivo	negativo	1	não	sim	27 ^o mês
Controle	Caso 2	ausente	I	Positivo	N.A.	1	não	sim	95 ^o mês
	Caso 3	presente	I	Negativo	N.A.	1	sim	não	37 ^o mês
	Caso 4	presente	IIB	Positivo	N.A.	1	sim	sim	45 ^o mês
	Caso 5	ausente	IIB	Negativo	positivo	1	sim	não	33 ^o mês
	Caso 6	presente	I/A	Negativo	negativo	1	não	sim	49 ^o mês
	Caso 7	ausente	I	Positivo	N.A.	1	não	sim	95 ^o mês
	Caso 8	ausente	I	Negativo	N.A.	1	sim	não	27 ^o mês
	Caso 9	ausente	I	Negativo	negativo	1	sim	sim	25 ^o mês

(**R.E.:** receptor de estrógeno; **QT:** quimioterapia adjuvante; **TMX:** tamoxifeno adjuvante; **N.A.:** não analisado).

O tipo histológico das lesões malignas e benignas, associadas aos tumores metacrônicos, bem como seu correspondente ipsolateral, são enumeradas na tabela 11.

Tabela 11 – Tipo histológico dos tumores metacrônicos (contralateral) e ipsolaterais.

		Tumor Ipsolateral (histologia)	Tumor Contralateral (histologia)
GRUPO	Caso 1	CDI. + CDIS + LNP + LPSA	C.D.I + CDIS
ESTUDO	Caso 2	CDI + LNP	CDI
GRUPO	Caso 1	CDI + LNP	CDI
CONTROLE	Caso 2	CDI	CCI
	Caso 3	CDI + LNP	CDI + CDIS
	Caso 4	CDI + CDIS + LNP + LPSA	CDI
	Caso 5	CDI + CDIS	CLI
	Caso 6	CLI + CDIS	CAI + CDIS
	Caso 7	CDI + LNP	CDI
	Caso 7	CDI + LNP + HA (HLA)	CTI
	Caso 8	CDI + LNP	CAI
	Caso 9	CDI + LNP	CDI + CDIS

(**C.D.I.:** carcinoma ductal invasivo; **C.L.I.:** carcinoma lobular invasivo; **C.C.I.:** carcinoma colóide invasivo; **C.A.I.:** carcinoma apócrino invasivo; **CTI:** carcinoma tubular invasivo; **C.D.I.S.:** carcinoma ductal in situ; **L.N.P.:** lesões não proliferativas; **L.P.S.A.:** lesões proliferativas sem atipias; **H.A.:** hiperplasia atípica; **H.L.A.:** hiperplasia lobular atípica ou neoplasia lobular).

5.4. Impacto da mamoplastia redutora contralateral de simetrização sobre a sobrevida livre de doença e sobrevida total

5.4.1. Tempo livre da doença

Para a análise do tempo livre de doença, os níveis descritivos (p) apresentados na tabela 12 são relativos ao teste comparativo das proporções. Para todos os tipos de recidiva, a proporção de casos foi independente da simetrização.

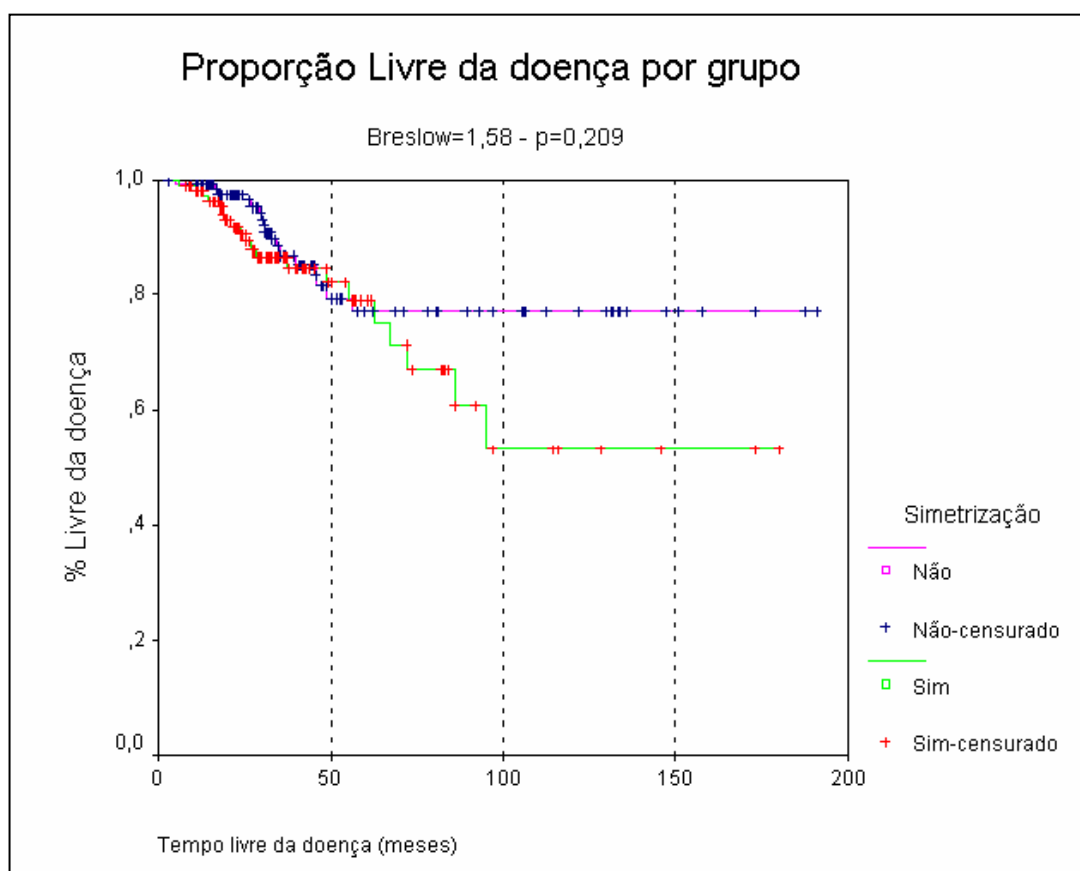
Tabela 12 – Distribuição dos casos de recidiva segundo o grupo e tipo.

Recidiva	Estudo (n=109)	Controle (n=135)	p
Regional	3 (2,7%)	2 (1,5%)	0,513
Local	9 (8,0%)	7 (5,2%)	0,375
Distância	19 (16,8%)	19 (14,1%)	0,551

(): % em relação ao total do grupo.

No gráfico 1 apresentamos as curvas relativas às proporções de pacientes livres da doença em função do tempo de seguimento. Estas curvas foram ajustadas segundo a técnica de Kaplan e Meier. A estatística utilizada foi a de Breslow para finalidade de comparação das duas distribuições associadas aos grupos.

Gráfico 1 – Curvas de proporção de pacientes livres de doença segundo o grupo.

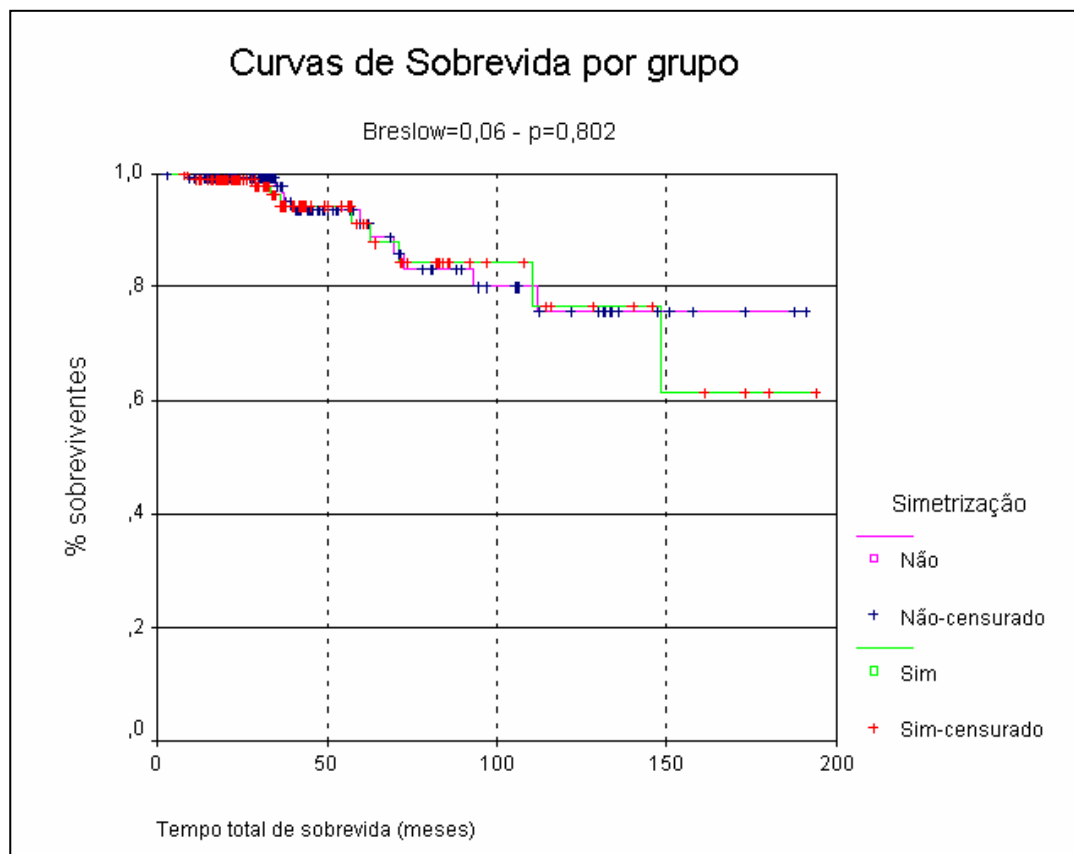


O tempo médio livre de doença para o grupo estudo foi de 122,8 meses com I.C. [100,3 --- 145,4]. Para o grupo controle, sem simetrização, o tempo médio foi igual a 155,6 meses, com I.C. [104,0 --- 171,1]. O nível descritivo do teste comparativo das distribuições foi $p=0,209$. Devemos observar que as distribuições foram muito similares até 60 meses, somente após esse período as curvas se distanciam. A diferença não pode ser evidenciada, pois o número de pacientes com esse período de seguimento começou a diminuir.

5.4.2. Tempo de sobrevida total

O tempo total de sobrevida, entre os dois grupos, foi comparado através da técnica de Kaplan & Meier. A estatística utilizada foi a de Breslow para finalidade de comparação das duas distribuições. No gráfico 2 apresentamos as curvas ajustadas para o tempo de sobrevida total por grupo.

Gráfico 2 - Curvas de Sobrevida para os Grupos de Simetrização.



Não foi significativa a diferença entre as distribuições do tempo total de sobrevida para os dois grupos, podendo as curvas de sobrevivência serem consideradas equivalentes ($p=0,802$).

5.5. Determinação dos fatores relacionados com câncer contralateral metacrônico

5.5.1. Tipo histológico

Na tabela 13 a distribuição segundo o tipo histológico é apresentada em detalhes. Houve predomínio do carcinoma ductal invasivo (83,6%), seguido pelo carcinoma lobular invasivo (11,6%).

Tabela 13 - Distribuição do tipo histológico segundo o grupo.

Tipo Histológico	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
<i>Carcinoma Ductal Invasivo</i>	88 (80,8)	116 (85,9%)	204 (83,6%)
Carcinoma Lobular Invasivo	18 (16,5%)	10 (7,4%)	28 (11,6%)
Carcinoma Mucinoso Invasivo	1 (0,9%)	4 (3,0%)	5 (2,0%)
Carcinoma Papilar Invasivo	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,4%)
<i>Carcinoma Tubular Invasivo</i>	1 (0,9%)	2 (1,5%)	3 (1,2%)
Carcinoma Adenóide Cístico	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carcinoma Medular Invasivo	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (0,8%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

A diferença foi significativa entre os grupos e o tipo histológico. A estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 6,023$, com $p=0,049$. Para o carcinoma ductal invasivo, a proporção de pacientes no controle foi de 85,9%, superior à observada no grupo estudo, de 80,8%. Em relação ao carcinoma lobular invasivo, relacionado com maior tendência à bilateralidade, 16,5% das pacientes do grupo estudo tinham esse tipo contra 7,4% do grupo controle.

O tipo histológico lobular invasivo não apresentou associação significativa com o câncer contralateral (tabela 14).

A estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 0,181$ com $p=0,671$.

Tabela 14 – Tipo histológico lobular invasivo e câncer contralateral.

Carcinoma Lobular Invasivo	Câncer Contralateral Metacrônico		Total
	Não	Sim	
Não	206 (86,8%)	10 (91,0%)	216 (88,5%)
Sim	27 (12%)	1 (9,0%)	28 (11,5%)
Total	233 (95,5%)	11 (4,5%)	244 (100%)

5.5.2. Número de focos tumorais

De acordo com a distribuição do número de focos tumorais na população estudada, 209 (85,7%) casos tinham tumores com apenas um foco, 25 (10,3%) tinham 2 ou 3 focos e 10 (4,0%) pacientes tinham mais de 3 focos. Para finalidade de teste de associação, classificamos então em dois grupos: unifocal e multifocal (mais de um foco tumoral). Na tabela 15 apresentamos o resultado observado.

Tabela 15 – Número de focos da doença e câncer metacrônico.

Número de Focos	Câncer Contralateral Metacrônico		Total
	Não	Sim	
1	198 (85,0%)	11 (100%)	209 (85,6%)
> 1	35 (15,0%)	0 (0,0%)	35 (14,4%)
Total	233 (95,5%)	11 (4,5%)	244 (100%)

Observamos na tabela 15 que em todas as pacientes com câncer metacrônico, apenas um foco da doença foi observado. Em face do pequeno número, não foi possível evidenciar a significância da associação. A estatística do teste teve valor observado igual a $\chi^2 = 2,072$ com $p=0,150$.

5.5.3. Antecedentes familiares

Foram pesquisados os antecedentes familiares até o segundo grau, prevalecendo, para finalidade de enquadramento nesta análise, o de primeiro grau quando os dois foram reportados (tabela 16).

Tabela 16 – Distribuição dos antecedentes familiares nos grupos.

Antecedente Familiar	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
Não Referido	91 (83,5%)	113 (83,7%)	204 (83,6%)
Primeiro Grau	11 (10,0%)	9 (6,7%)	20 (8,2%)
Segundo Grau	7 (6,5%)	13 (9,6%)	20 (8,2%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

A distribuição dos antecedentes familiares pode ser considerada equivalente para os dois grupos de pacientes. O teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 1,215$, com $p=0,545$.

5.5.4. Receptor de estrógeno

A distribuição do receptor de estrógeno pode ser considerada equivalente para os dois grupos de pacientes. O teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 0,417$, com $p=0,518$ (tabela 17).

Tabela 17 – Distribuição do Receptor de estrógeno nos grupos.

Receptor de Estrógeno	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
Positivo	83 (76,2%)	98 (72,6%)	181 (74,2%)
Negativo	26 (23,8%)	37 (27,4%)	63 (25,8%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

5.5.5. Expressão do proto-oncogene HER 2/neu

A proporção de pacientes com expressão do proto-oncogene HER 2/neu positivo no estudo foi de 38,9% enquanto no grupo controle foi de apenas 18,5% (tabela 18). O HER 2/neu negativo, ao contrário, foi observado em 46,7% das pacientes do grupo controle contra 31,0% no grupo estudo. A diferença foi significativa entre os grupos, sendo que a estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 13,815$, com $p=0,001$.

Tabela 18 – Distribuição da expressão da proteína HER 2/neu nos grupos.

HER 2/neu	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
Positivo	43 (39,8%)	25 (18,5%)	68 (28,0%)
Negativo	31 (28,7%)	63 (46,7%)	94 (38,7%)
Não Analisado	35 (31,5%)	47 (34,8%)	82 (33,3%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

5.5.6. Influência dos antecedentes familiares, presença do receptor de estrogênio e HER 2/neu positivo, estágio e faixa etária na incidência do câncer metacrônico

A influência dos antecedentes familiares, presença do receptor de estrogênio positivo, presença da expressão do HER 2/neu e estágio da doença, controlando pela faixa etária, foi avaliada para o câncer de mama metacrônico.

No número de casos desse tipo de câncer foi somente 11 em toda a população pesquisada, foi utilizado o modelo de regressão logística multinomial, visando avaliar a significância do ajuste e das variáveis presentes. A tabela 19 apresenta os resultados obtidos nas etapas do ajuste a partir do modelo contendo todas as variáveis de interesse. Foram excluídas as variáveis menos significativas (maior valor de p), e ajustado novo modelo com as variáveis remanescentes.

Tabela 19 – Resultados do processo de ajuste do modelo de regressão multinodal para o câncer metacrônico.

Etapa	Variável Descartada	Qui-quadrado	p
1*	HER 2/neu	0,089	0,766
2	Idade	0,284	0,594
3	RE	0,523	0,469

*: O total de pacientes com expressão do HER 2/ neu avaliadas foi de 162.

Na tabela 20 apresentamos os resultados obtidos no ajuste final do modelo. Nele observamos haver indícios de associação significativa entre o câncer metacrônico e antecedentes familiares, bem como o estágio da doença quando do diagnóstico.

Tabela 20 - Resultado do ajuste final para o modelo do câncer metacrônico.

Variável	Qui-quadrado	p
Antecedentes Familiares	4,998	0,082
Estádio da Doença	4,766	0,092

Nas tabelas 21 e 22 apresentamos as distribuições conjuntas do câncer metacrônico versus antecedentes familiares, e câncer metacrônico versus estágio, respectivamente.

Tabela 21 – Antecedente familiar e câncer metacrônico

Tumor Metacrônico	Antecedente Familiar		Total
	Sim	Não	
Não	37 (92,5%)	196 (96,1%)	233 (95,5%)
Sim	3 (7,5%)	8 (3,9%)	11 (4,5%)
Total	40 (16,4%)	204 (83,6%)	244 (100%)

Tabela 22 – Estádio da doença e câncer metacrônico.

Estádio	Tumor Metacrônico		Total
	Sim	Não	
I	7 (7,3%)	89 (92,7%)	96 (100%)
II	3 (2,5%)	116 (97,5%)	119 (100%)
III	1 (3,4%)	28 (96,6%)	29 (100%)
Total	11 (4,9%)	233 (95,1%)	244 (100%)

Com relação ao estágio da doença, o estágio I foi o que apresentou maior incidência de câncer metacrônico (7,3%). No estágio II a incidência foi de 2,5% e no III foi de 3,4%, podendo ser consideradas equivalentes.

5.5.7. Hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno e ocorrência de câncer contralateral

A distribuição das pacientes que receberam tratamento hormonal com o tamoxifeno foi equivalente para os dois grupos (tabela 23).

A estatística observada foi igual a $\chi^2 = 0,047$ com $p=0,828$.

Esse fato possibilita avaliarmos a influência do tamoxifeno sobre a incidência do câncer metacrônico. A tabela 24 apresenta esse resultado.

Tabela 23 – Distribuição das pacientes tratadas com tamoxifeno nos grupos.

Tamoxifeno	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
Sim	86 (78,9%)	106 (78,5%)	192 (78,7)
Não	23 (21,1%)	29 (21,5%)	52 (21,3%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

Tabela 24 - Distribuição do tratamento com tamoxifeno e de câncer metacrônico

Tumor Metacrônico	Hormonioterapia (Tamoxifeno)		Total
	Sim	Não	
Não	184 (95,8%)	49 (94,3%)	233 (95,5%)
Sim	8 (4,2%)	3 (5,7%)	11 (4,5%)
Total	192 (100%)	52 (100%)	244 (100%)

A incidência de câncer metacrônico foi independente do tratamento hormonal com tamoxifeno. A estatística observada foi igual a $\chi^2 = 0,051$, com $p=0,822$.

5.5.8. Quimioterapia adjuvante e ocorrência de câncer contralateral

A distribuição das pacientes que receberam tratamento quimioterápico foi equivalente para os dois grupos (tabela 25).

A estatística observada foi igual a $\chi^2 = 0,701$, com $p=0,402$.

Tabela 25 – Distribuição das pacientes tratadas com quimioterapia nos grupos

Quimioterapia	Estudo	Controle	Total
Não	16 (14,4%)	23 (17,0%)	39 (16,0%)
Sim	93 (85,6%)	112 (83,0%)	205 (84,0%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

Esse fato possibilita avaliarmos a influência da quimioterapia sobre a incidência do câncer metacrônico. Os dados estão apresentados na tabela 26.

Tabela 26 – Distribuição do tratamento quimioterápico e de câncer metacrônico.

Tumor Metacrônico	Quimioterapia Adjuvante		Total
	Não	Sim	
Não	34 (87,2%)	199 (97,1%)	235 (95,5%)
Sim	5 (12,8%)	6 (2,9%)	11 (4,5%)
Total	39 (16,0%)	205 (84,0%)	244 (100%)

A incidência de câncer metacrônico no grupo de pacientes tratadas com quimioterapia foi de apenas 2,9%, enquanto no grupo que não fez quimioterapia a incidência foi de 12,8%. Essa diferença foi significativa, o valor da estatística do teste foi igual a $\chi^2 = 8,756$, com $p=0,003$.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A evolução histórica do tratamento cirúrgico do câncer de mama transitou por diversos períodos, que podemos caracteriza-los de acordo com o grau de radicalidade preconizado (Ricci et al., 2003a). No século passado imperou o período representado pela mastectomia radical, indicada para tumores de qualquer estágio clínico. Nas últimas duas décadas, a maioria das pacientes diagnosticadas com tumores de estágio inicial foi beneficiada com a cirurgia conservadora, constituída pela quadrantectomia com linfadenectomia axilar seguida pela radioterapia. Neste período, a finalidade em diminuir a radicalidade cirúrgica, conservando tecido mamário livre de doença, foi garantir benefícios estéticos em detrimento aos estigmas da mutilação mamária.

Atualmente, estamos diante do período denominado das “cirurgias minimamente invasivas”, que inclui modelos de abordagem cirúrgica que diminui a morbidade do tratamento em diversos níveis (Singletary, 2001; Hall-Craggs e Vaidya, 2002; Ricci et al., 2003e). A linfadenectomia axilar dos três níveis de Berg, importante no estadiamento e controle regional do câncer de mama, é aos poucos substituída pela biópsia do linfonodo sentinela em tumores de estágio inicial (Piato et al., 2003). A medida, além de diminuir a morbidade cirúrgica, é acompanhada de ganho estético e preservação funcional do membro superior ipsolateral.

Técnicas de ablação tumoral guiadas por exames de imagem criam uma expectativa futura de tratar ambulatorialmente o câncer de mama. Dentre estas técnicas, citamos a radiofrequência guiada por ultra-som, que demonstrou em ensaios iniciais a capacidade de destruir termicamente tumores menores que 15 mm, substituindo a cirurgia convencional em pacientes selecionadas (Jeffrey et al., 1999; Singletary et al., 2002; Ricci et al., 2003c; Ricci et al., 2004). Ensaios clínicos também testam a ablação por criocirurgia e LASER (Singletary, 2001).

A radioterapia adjuvante, realizada como parte do tratamento das pacientes submetidas à cirurgia conservadora também tem sido motivo de ensaios clínicos. Visando reduzir o tempo de tratamento, baseado em doses diárias aplicadas por quatro a cinco semanas, é testada uma única dose intraoperatória (Cuncins-Hearn et al., 2004). A radioterapia intraoperatória condensa todo o tratamento local num mesmo tempo, demonstrando, nos estudos iniciais, vantagens na diminuição da morbidade e melhora do aspecto estético ao término do tratamento (Veronesi et al., 2001).

Nas últimas três décadas, a pedra angular, comum a todas as modalidades, tem por propósito diminuir a morbidade e preservar a estética da silhueta feminina. Todavia, a ambição desse objetivo deve ser acompanhada de prudência, visando não desrespeitar princípios oncológicos. Os princípios oncológicos são avaliados com base na análise de um respectivo tratamento entre grupos de pacientes estatisticamente comparáveis. A influência de um fator estudado sobre o tratamento, é feita com base na comparação das taxas de sobrevida total e livre de doença. A

comparação deve ser feita com um grupo de pacientes submetidas ao tratamento padrão, consagrado pelos consensos e diretrizes de sociedades médicas.

Em nosso trabalho, o grupo controle e o grupo estudo foram comparados, adotando o nível de significância para todos os testes de $\alpha = 5\%$. A análise comparativa dos grupos não demonstrou diferença significativa, em relação à faixa etária ($p=0,484$), tamanho do tumor ($p=0,197$), número de linfonodos positivos dissecados ($p=0,778$), estadiamento ($p=0,366$), grau histológico ($p=0,318$) e receptores de estrógeno positivo ($p=0,518$).

Não houve diferença significativa entre o grupo estudo e o grupo controle, nas taxas de ocorrência de recidiva local ($p=0,375$), regional ($p=0,513$) e a distância ($p=0,551$). As curvas de tempo livre de doença, construídas com base na técnica de Kaplan & Méier, entre as pacientes submetidas a mamoplastia redutora contralateral de simetrização, e o grupo controle, foram similares até 60 meses de seguimento ($p=0,209$). A diferença no número de pacientes em cada grupo, após este tempo de seguimento, não permitiu uma análise estatística comparativa.

O tempo de sobrevida total também não demonstrou diferença significativa ($p=0,802$) entre os dois grupos de pacientes.

As cirurgias estéticas, com finalidade de reconstrução mamária, ou remodelação da mama oposta, são implicadas com aumento da morbidade cirúrgica intra e pós-operatória (Foster et al., 2002; Morterson et al., 2004). Por outro lado, recentes publicações não relacionaram aumento da

ocorrência de complicações pós-operatórias, retardo no início da terapia adjuvante ou prejuízo no tempo livre de doença e sobrevida total, com as modalidades estéticas reparativas (Foster et al., 2002; Allweis et al., 2002; Ricci et al., 2003b; Wilson et al., 2004; Mortenson et al., 2004). Este retardo no tratamento adjuvante, se existente, poderia teoricamente consistir num impacto adverso na sobrevida total ou livre de doença.

Procurando demonstrar que a mamoplastia redutora contralateral de simetrização não interfere no início do tratamento adjuvante, comparamos o intervalo de tempo entre a cirurgia inicial e o início da quimioterapia ou radioterapia. Para as pacientes do grupo estudo, o início do tratamento adjuvante se iniciou em média, 33,9 dias após a cirurgia, enquanto que para o grupo controle esta média foi de 34 dias. A comparação dos tempos médios indicou não ser significativa a diferença entre os dois grupos ($p=0,826$), ou seja, o tempo de início do tratamento adjuvante após a cirurgia não foi influenciado pela simetrização. A reconstrução mamária com retalho miocutâneo, que poderia aumentar a complexidade cirúrgica e influenciar no início da terapia adjuvante, foi mais aplicada no grupo estudo que no controle. As pacientes do grupo estudo foram submetidas à reconstrução com retalho miocutâneo em 26 casos (23%), enquanto que o grupo controle em 7 casos (5,2%).

Não há relatos na literatura, que relacionam especificamente a mamoplastia redutora contralateral de simetrização com o início do tratamento adjuvante. Portanto, comparamos os registros que relacionaram

o impacto da cirurgia estética reparativa imediata sob o tratamento adjuvante.

Foster et al., 2002, publicaram que o tempo médio de início da terapia adjuvante pós-operatória foi de 32 dias, semelhante ao encontrado em nosso estudo. Os autores analisaram 67 pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas a mastectomia com preservação de pele e reconstrução imediata.

Allweis et al., 2002, compararam 49 pacientes submetidas a mastectomia com reconstrução imediata, com 308 pacientes que sofreram apenas mastectomia. O objetivo dos autores foi relacionar a maior morbidade cirúrgica relacionada à reconstrução mamária, com retardo no início da quimioterapia. De forma semelhante, à evidenciada em nosso estudo, o grupo de pacientes que sofreu reconstrução mamária teve média de início da quimioterapia significativamente menor (41 dias), que o grupo tratado por mastectomia simples (53 dias).

Morterson et al., 2004, compararam a taxa de complicações pós-operatórias entre 66 pacientes submetidas a mastectomia simples com 62 submetidas a mastectomia seguida por reconstrução imediata. Embora as complicações tenham sido mais freqüentes nas pacientes submetidas à reconstrução mamária (22,3% versus 8,3%), o tempo de início da quimioterapia não revelou diferença significativa.

De acordo com as considerações anteriores, a participação do cirurgião plástico, utilizando-se de técnicas de reconstrução e remodelação estética imediata à cirurgia primária, apesar de aumentar a morbidade em

algum grau, não interfere no início da terapia adjuvante, além de não influenciar negativamente no tempo livre de doença e sobrevida total.

O benefício psicológico da preservação da silhueta feminina, já foi demonstrado por alguns autores (Stevens et al, 1984; Pinotti et al, 1984; Schain et al, 1985). O restabelecimento psicológico e social foi mais precoce nas pacientes submetidas a mastectomia seguida pela reconstrução imediata, comparativamente a aquelas que sofreram apenas a mastectomia simples.

Recentemente algumas publicações têm demonstrado mais um ponto favorável a realização do reparo estético imediato, particularmente a mamoplastia redutora da mama oposta com finalidade de simetrização (Petit et al., 1997; Gershenwald et al., 1998; Chang et al., 2004; Colwell et al., 2004). Os autores consideram que o estudo anatomopatológico dos espécimes excisados oferecem excelente oportunidade para detectar carcinoma oculto, além de lesões precursoras de câncer.

De acordo com a análise histológica dos espécimes excisados, foram diagnosticados 2 casos (1,8%) de carcinoma lobular invasivo, 3 casos (2,6%) de carcinoma ductal *in situ*, e 17 casos (14,9%) de lesões de alto risco. Incluímos, dentre as lesões de alto risco para câncer de mama, a hiperplasia ductal atípica e a hiperplasia lobular atípica, ou neoplasia lobular.

Estes números foram consistentes com estudos similares, que diagnosticaram nos espécimes de mamoplastia redutora de simetrização, de 0,6 a 2,7% de carcinoma invasivo, e 0,6 a 3,1% de carcinoma *in situ* (Petit et al., 1997; Gershenwald et al., 1998; Chang et al., 2004; Colwell et al., 2004).

O local da ressecção mamária é um importante fator determinante de aumento no diagnóstico de carcinoma oculto. Em nosso estudo, em virtude da equipe de cirurgia plástica ser constituída por um grupo heterogêneo, não foi possível discriminar proporcionalmente, e assim, a área de ressecção. Este dado poderia estabelecer uma relação entre a técnica utilizada e o registro dos carcinomas invasivos e *in situ*. Todavia, a maioria das técnicas de mamoplastia redutora excisam essencialmente o tecido dos quadrantes inferiores, reconhecidamente aqueles de menor ocorrência de câncer. Um número menor de técnicas remove também o tecido subareolar, responsável por uma freqüência maior de tumores.

Por outro lado, aqueles autores que realizaram biópsias na mama contralateral, no mesmo instante do tratamento cirúrgico da mama ipsilateral, observaram valores semelhantes ao nosso para carcinoma invasor - 1 a 3,6% -, mas discretamente elevados para carcinomas *in situ* - 3,8 a 11,4% (Urban et al., 1977; Wanebo et al., 1977; Pressman, 1986; Fenig et al., 1975; King et al., 1976; Leis Jr, 1978; Alvarenga, 1996). Estas biópsias, realizadas com finalidade de detecção de carcinoma oculto, eram preferencialmente feitas no quadrante superior lateral, subareolar, aleatórias, ou “em espelho”. As pacientes incluídas nestas séries não apresentavam lesões suspeitas ao exame clínico e mamográfico.

Outros fatores, determinantes de aumento na detecção de carcinoma oculto, também não foram analisados neste estudo, como a quantidade de tecido excisado e o número de blocos de parafina realizados (Gentil et al., 1980; Ringberg et al., 1982; Mascarel et al., 1986). A incidência é maior

quando se realiza a mastectomia contralateral de redução de risco. Nesta condição, a taxa encontrada foi de 22.6% para Gentil et al., 1980, e de 14,8% para Ringberg et al., 1982. A número de blocos de parafina examinados, embora não mencionado por diversos autores, é responsável pelo aumento da detecção de carcinoma oculto, segundo Ringberg et al., 1982, que examinaram 30 a 80 blocos por espécime, com média de 35 blocos.

As duas pacientes do grupo estudo, que tiveram diagnóstico de carcinoma lobular invasivo nos espécimes de simetrização, apresentavam fator de risco para câncer bilateral. A primeira tinha história familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau, e a segunda apresentava diagnóstico histológico de carcinoma lobular associado com história familiar de segundo grau. As pacientes que preenchem estes critérios de risco para bilateralidade, são consideradas por muitos autores, candidatas potenciais a mastectomia de redução de risco contralateral (Nemecek et al., 1993; Skorafas e Tsiotou, 2000; Ricci et al., 2003d). Das três pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, duas apresentavam tumor multifocal na mama ipsolateral, fator histológico discretamente associado com bilateralidade por alguns autores (Hislop et al., 1984; Fracchia e Borgen, 1991; Rochefordiere et al., 1994; Dawson et al., 1998).

A mamoplastia redutora de finalidade estética, em pacientes com hipertrofia mamária ou assimetria congênita, tem sido associada como excelente oportunidade de detecção de carcinoma oculto (Jansen et al., 1998; Tang et al., 1999, Colwell et al., 2004). Por outro lado, as taxas de

detecção são inferiores às encontradas com o mesmo procedimento realizado com finalidade de simetrização, em pacientes com câncer de mama.

Jansen et al., 1998, revendo experiência de 40 anos com 2.576 mulheres submetidas a mamoplastia redutora, registraram nos espécimes excisados, taxa de detecção de carcinoma oculto de 0,16%.

Tang et al, 1999, documentaram taxa de detecção de carcinoma de 0,06% em 27.500 mamas operadas por mamoplastia redutora.

Recentemente, Colwell et al., 2004, publicaram os dados de 800 mamoplastias redutoras em 14 anos, demonstrando que em 0,4% dos espécimes havia carcinoma invasivo, e 0,4% carcinoma *in situ*.

A mamoplastia redutora bilateral estética, objetivando a remodelação das pacientes portadoras de hipertrofias mamárias, foi tema de diversas publicações, procurando relacionar tal prática com modificação na ocorrência do câncer de mama (Baasch et al., 1996; Boice Jr et al., 1997; Brown et al., 1999; Boice Jr et al., 2000; Brinton et al., 2001).

Estudos da primeira metade do século passado sugeriram que haveria um aumento no risco de câncer nestas mulheres, que decorreria de modificações na arquitetura da glândula mamária, formando áreas de fibrose estromal que dificultaria a detecção precoce de tumores iniciais, por comprometer a interpretação dos dados mamográficos e clínicos (Brown et al., 1999). Além disso, se acreditava que a ligadura dos ductos mamários resultaria em estase ductal, com formação de cistos que promoveriam o aparecimento do câncer.

Todavia, publicações recentes, que incluíram elevado número de pacientes, observaram que a redução da glândula mamária seria uma oportunidade de reduzir focos potenciais para o desenvolvimento do câncer (Baasch et al., 1996; Brown et al., 1999; Boice Jr. et al., 2000). Estes autores registraram diminuição no risco que variou de 28 a 50%.

Neste trabalho, seguindo os mesmos princípios da redução de risco de câncer relacionado a mamoplastia redutora, propusemo-nos rever retrospectivamente se a mamoplastia redutora contralateral de simetrização, realizada no momento do tratamento cirúrgico primário da mama, reduziria da mesma forma a taxa de ocorrência do câncer de mama metacrônico, durante o seguimento oncológico.

Inicialmente, excluímos as cinco pacientes diagnosticadas com carcinoma oculto sincrônico (dois invasivos e três *in situ*) do grupo estudo, e a seguir comparamos com o grupo controle, em relação aos fatores relacionados na literatura como modificadores de risco de câncer contralateral. Não houve diferença significativa entre os grupos, quanto à faixa etária ($p=0,484$), estágio da doença ($p=0,366$), antecedente familiar ($p=0,545$), tratamento com tamoxifeno ($p=0,828$) e quimioterapia adjuvante ($p=0,402$). Em relação ao tipo histológico, houve uma diferença significativa ($p=0,049$). Nas pacientes do grupo estudo, 16,5% apresentaram carcinoma lobular invasivo, enquanto que no grupo controle 7,4%. Embora o carcinoma lobular invasivo ser freqüentemente relacionado com maior ocorrência de bilateralidade, o grupo estudo apresentou menor número de casos de câncer metacrônico (Hislop et al., 1984; Baker et al., 1989; Dawson et al., 2000).

No grupo estudo, durante o seguimento oncológico médio de 48,7 meses, ocorreram dois casos (1,8%) diagnosticados de câncer de mama contralateral metacrônico. No grupo controle, durante o seguimento médio de 54,3 meses, nove casos (6,7%) foram diagnosticados. A análise estatística entre os dois grupos revelou que houve forte indício de associação entre a cirurgia de mamoplastia redutora contralateral e diminuição na ocorrência de câncer de mama contralateral metacrônico, com $p=0,062$.

A redução no número de casos registrados de câncer contralateral metacrônico no grupo controle, poderia ter por justificativa, a redução do tecido mamário, acompanhada de diminuição de focos potenciais destinados a carcinogênese. Além disso, em 17 casos (14,9%) de pacientes submetidas a mamoplastia redutora de simetrização, foram ressecadas lesões proliferativas atípicas, que poderiam ter sofrido os fenômenos da carcinogênese e contribuído para elevar o número de casos de câncer contralateral metacrônico neste grupo.

A taxa de câncer contralateral metacrônico detectado em ambos os grupos foi de 4,5% (11/244). Se considerarmos a taxa total de câncer contralateral, incluindo os casos diagnosticados pela mamoplastia de simetrização, a taxa seria de 6,4% (16/249). Estes números são consistentes com aqueles encontrados na literatura, que citam como 5 a 10% a ocorrência de câncer primário na mama oposta durante o seguimento oncológico (Leis Jr, 1978; Chaudary et al., 1984; Rosen et al., 1989; Healey

et al., 1993; Singletary et al., 1994; Roubidoux et al., 1995; Kollias et al., 1999).

Dentre as pacientes diagnosticadas com câncer contralateral metacrônico, procuramos relacionar os fatores envolvidos com modificação na sua ocorrência.

O tipo histológico lobular invasivo não apresentou associação significativa com câncer contralateral metacrônico, com $p = 0,671$. Apesar do carcinoma lobular invasivo se relacionar com bilateralidade, dos 11 casos de câncer metacrônico, todas as pacientes apresentavam o tipo histológico ductal invasivo do primeiro câncer mamário diagnosticado. Por outro lado, uma das pacientes do grupo controle tinha hiperplasia lobular atípica na periferia do tumor invasivo. A neoplasia lobular (hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*) é uma lesão que para muitos autores confere mais risco de bilateralidade que o carcinoma lobular invasivo (Fracchia e Borgen, 1991; Schnitt e Morrow, 1999). Em

O número de focos do primeiro tumor não se relacionou com a ocorrência de câncer contralateral metacrônico. Todas as pacientes com este diagnóstico tiveram no primeiro tumor lesões unifocais.

Das pacientes com antecedente familiar, três (7,5%) apresentaram câncer contralateral metacrônico, enquanto que naqueles sem este antecedente, oito (3,9%) apresentaram câncer contralateral metacrônico durante o seguimento oncológico. De acordo com a análise estatística, foi possível evidenciar indícios de associação entre câncer metacrônico e antecedente familiar. Este resultado é consistente com os dados de literatura

que confirmam esta associação (Fracchie e Borgen, 1991; Rochefordiere et al., 1994; Kollias et al., 1999). Dentre as pacientes diagnosticadas com câncer metacrônico, 27,3% (3/11) tinham antecedente familiar, taxa semelhante à encontrada por Rochefordiere et al., 1994, de 23%.

O diagnóstico do primeiro câncer em estágio inicial foi associado significativamente com maior ocorrência de câncer contralateral metacrônico. As pacientes diagnosticadas no estágio I tiveram em 7,3% dos casos a ocorrência de tumor primário na mama oposta durante o seguimento, enquanto que no estágio II e III esta taxa foi de 2,5% e 3,4%, respectivamente. Esta constatação poderia ser explicada pelo melhor prognóstico das pacientes em estágio I, favorecendo o maior tempo de sobrevida total e livre de doença. A ocorrência de câncer primário contralateral é cumulativa, e relatada como 0,5 a 1% ao ano pós-tratamento do primeiro câncer de mama (Leis Jr, 1978; Healey et al., 1993; Roubidoux et al., 1995; Kollias et al., 1999).

Das pacientes com câncer contralateral metacrônico, 63,6% (7/11) teve o diagnóstico do primeiro câncer em estágio inicial. Valor muito semelhante foi encontrado por Healey et al., 1993, que dentre 77 pacientes diagnosticadas com câncer metacrônico, 49 tiveram o primeiro diagnóstico no estágio I.

O uso do tamoxifeno adjuvante reduz o risco de câncer de mama contralateral em 30 a 50% das mulheres com câncer de mama e receptor de estrógeno positivo (Fisher et al., 1996; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, 1998). Dentre as 244 pacientes estudadas, o

tratamento com tamoxifeno foi prescrito para 78,7% dos casos. Não houve associação significativa entre o uso de tamoxifeno e a ocorrência de câncer contralateral metacrônico.

Por outro lado, a quimioterapia adjuvante esteve relacionada com redução significativa na ocorrência de câncer contralateral metacrônico. Das pacientes tratadas com quimioterapia, a ocorrência deste evento foi de 2,9%, enquanto que naquelas não tratadas foi de 12,8%. A diminuição da ocorrência de câncer contralateral metacrônico foi observada por outros autores (Lavey et al., 1990; Bernstein et al., 1993; Kollias et al., 1999). Embora a explicação para tal fato seja controversa, é possível que os agentes quimioterápicos interrompam o desenvolvimento de tumores subclínicos na mama contralateral.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

De acordo com a avaliação das pacientes com câncer de mama invasivo não metastático, submetidas a tratamento cirúrgico ipsolateral, seguidas ou não por mamoplastia redutora contralateral de simetrização, os resultados obtidos permitem as seguintes conclusões.

1. Nas pacientes submetidas à simetrização, foram diagnosticados na mama oposta, 2 casos (1.8%) de carcinoma invasivo, 3 casos (2.7%) de carcinoma *in situ*, e 17 casos (15%) de lesões proliferativas atípicas, ou seja, hiperplasia ductal e lobular atípica.
2. Ao analisarmos comparativamente, as pacientes submetidas à simetrização com aquelas que não sofreram simetrização contralateral, pudemos observar:
 - O tempo de início do tratamento adjuvante após a cirurgia não foi influenciado pela simetrização.
 - Há forte indício de associação entre o câncer metacrônico e ausência de simetrização. A proporção de casos em pacientes que fizeram a simetrização foi de 1,8% contra 6,7% no grupo que não fez esse tipo de tratamento cirúrgico. A diferença entre os grupos fica próxima do nível de significância.

- Não foi evidenciada diferença significativa no prognóstico entre os grupos, com base na análise entre as distribuições dos tempos médios livre da doença e tempo total de sobrevida. As curvas de sobrevivência podem ser consideradas equivalentes.

3. Os fatores relacionados com maior ocorrência do câncer contralateral metacrônico foram os antecedentes familiares e o diagnóstico do tumor em estágio inicial. As pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante tiveram menor ocorrência de câncer contralateral metacrônico.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Casuística

8.1.2. Grupo estudo

Tabela 27 – Pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama, seguida pela mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
1	ADB	23.545	26	ausente	30	CDI	3	negativo	N.A.	IIA	24	0	1
2	ACQCN	33.917	62	ausente	23	CLI	2	positivo	positivo	IIA	43	0	1
3	ALAM	23.795	51	2º grau	16	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	18	3	1
4	AMBA	33.324	59	1º grau	12	CDI	2	positivo	negativo	I	24	0	1
5	AMCS	33.682	54	ausente	3	CTI	1	positivo	negativo	I	28	0	1
6	ABG	32.161	45	ausente	6	CLI	3	positivo	negativo	I	1 (Is)	0	1
7	ALDS	23.895	49	ausente	11	CDI	3	positivo	N.A.	I	24	0	1
8	BVR	23.606	50	2º grau	13	CDI	2	positivo	N.A.	I	36	0	1
9	COPL	31.512	42	ausente	26	CMI	1	positivo	positivo	IIB	26	2	1
10	CCBG	33.701	52	ausente	60	CLI	2	positivo	negativo	IIIB	18	6	1
11	CLM	26.903	43	2º grau	15	CDI	3	positivo	negativo	IIA	24	12	1
12	CPCS	26.300	47	ausente	60	CDI	3	negativo	N.A.	IIIA	30	18	1
13	CMPC	23.365	34	ausente	45	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	38	3	1
14	DV	33.361	35	ausente	21	CDI	3	negativo	positivo	IIA	14	0	2
15	DSD	3376970B	41	ausente	34	CDI	2	negativo	positivo	IIA	18	0	1
16	DRJT	3318188E	40	ausente	10	CDI	2	positivo	positivo	I	13	0	1
17	EKH	26.231	42	ausente	17	CDI	2	negativo	N.A.	I	35	0	1
18	ERD	10.129	37	ausente	50	CDI	3	positivo	N.A.	I	28	0	1
19	ECDA	32.104	38	ausente	30	CDI	2	negativo	positivo	IIA	12	0	1
20	EGMT	12.510	53	1º grau	15	CDI	1	positivo	negativo	I	1 (Is)	0	1
21	ERFV	33.790	47	1º,2º grau	21	CDI	2	negativo	negativo	I	1 (Is)	0	1
22	EP	33.584	63	ausente	8	CDI	2	positivo	positivo	I	28	0	1
23	FTFCC	23.721	66	ausente	60	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	20	0	1
24	GS	33.723	65	ausente	34	CDI	3	positivo	positivo	IIA	31	0	1
25	GG	26.012	64	ausente	24	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	17	2	1
26	GXS	9.136	55	ausente	9	CDI	1	positivo	negativo	I	45	0	1

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
27	GMAA	23.229	61	1º grau	15	CDI	3	positivo	positivo	I	2 (ls)	0	1
28	JFT	24.635	56	ausente	9	CDI	1	positivo	positivo	IIA	31	15	1
29	JSD	33.574	55	ausente	29	CLI	1	negativo	negativo	IIA	21	1	3
30	JFT	33.954	51	ausente	40	CDI	2	positivo	negativo	IIA	21	0	1
31	JSM	26.241	37	ausente	24	CDI	3	negativo	N.A.	IIB	32	4	1
32	KRO	26.486	30	ausente	70	CDI	3	positivo	N.A.	IIIA	30	9	1
33	LMAFF	32.224	51	ausente	11	CDI	2	positivo	N.A.	IIA	12	0	1
34	LBL	11.070	52	ausente	37	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	16	0	1
35	LB	23.450	49	ausente	18	CDI	1	positivo	positivo	I	29	0	1
36	LOC	31.518	66	ausente	21	CLI	1	positivo	positivo	IIA	30	0	1
37	LMAM	26.255	56	ausente	50	CDI	3	positivo	positivo	IIA	30	0	1
38	LTM	34.540	45	ausente	28	CDI	2	positivo	positivo	IIA	23	0	1
39	LLAS	20.901	3	ausente	13	CDI	3	positivo	negativo	I	8	0	1
40	LB	32.048	42	ausente	10	CDI	2	positivo	positivo	I	5 (ls)	0	1
41	MO	23.787	35	2º grau	22	CDI	2	negativo	N.A.	IIA	53	0	1
42	MS	33.592	40	ausente	18	CLI	2	positivo	negativo	IIB	17	0	> 5
43	MABM	3362774J	68	ausente	35	CDI	2	negativo	positivo	IIA	23	0	1
44	MAC	31.763	58	ausente	19	CDI	2	positivo	positivo	IIA	38	1	1
45	MALO	35.401	60	ausente	15	CDI	1	positivo	negativo	I	2 (ls)	0	1
46	MAW	33.802	63	ausente	22	CDI	2	positivo	positivo	IIA	23	0	1
47	MBOPS	22.974	33	ausente	48	CDI	3	positivo	N.A.	IIIA	29	19	1
48	MBNA	32.648	51	ausente	21	CDI	2	positivo	negativo	IIA	23	0	2
49	MCTV	32.024	50	ausente	35	CLI	2	positivo	positivo	IIA	36	0	1
50	MCM	2926107K	72	ausente	23	CDI	1	positivo	N.A.	IIA	15	0	2
51	MCZC	33.242	41	ausente	17	CDI	1	positivo	N.A.	IIA	24	0	1
52	MFBC	23.154	35	ausente	23	CDI	1	positivo	N.A.	IIB	16	1	1
53	MFFC	33.994	45	ausente	12	CDI	2	negativo	positivo	IIA	29	7	2
54	MFFGN	26.525	41	ausente	9	CDI	1	negativo	N.A.	I	31	0	1
55	MLM	7015976D	47	2º grau	20	CDI	2	positivo	positivo	IIA	9	0	1
56	MRV	4001346J	52	ausente	30	CDI	2	positivo	negativo	IIA	16	0	2
57	MDVB	33.463	59	ausente	60	CLI	1	positivo	negativo	IIIB	19	5	> 5
58	MFG	23.506	61	ausente	70	CDI	2	positivo	N.A.	IIIA	40	1	1
59	MHALR	32.001	49	ausente	18	CLI	2	positivo	positivo	IIIB	15	0	1
60	MICFV	33.623	39	ausente	9	CDI	1	positivo	positivo	I	27	0	1
61	MIRC	34.533	55	1º grau	13	CDI	2	negativo	negativo	I	7	0	1
62	MLFNR	33551	43	ausente	15	CDI	3	negativo	positivo	I	14	0	1
63	MLLN	3262846I	40	1º grau	14	CDI	3	positivo	positivo	I	19	0	1
64	MMR	23.901	64	ausente	40	CDI	3	negativo	positivo	IIA	24	0	1
65	MRPIF	32.331	46	ausente	10	CAC	2	negativo	negativo	I	6	0	1
66	MRCSC	31.971	42	ausente	22	CDI	3	negativo	negativo	IIB	15	3	1
67	MSRM	20.701	55	ausente	14	CDI	3	positivo	positivo	I	9	0	1
68	MSB	3364861B	54	ausente	13	CDI	3	positivo	N.A.	I	3	0	1
69	MTC	35.054	50	ausente	30	CLI	2	positivo	positivo	IIA	21	0	1
70	MBT	33.232	46	ausente	8	CLI	1	positivo	negativo	I	28	0	1
71	MBM	33.797	54	ausente	5	CDI	2	positivo	negativo	I	4 (ls)	0	1
72	MTA	32.435	53	ausente	17	CDI	3	positivo	positivo	I	4 (ls)	0	

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
73	MLF	31.479	42	ausente	16	CDI	1	negativo	positivo	I	26	0	1
74	MMB	23.242	51	2º grau	36	CDI	2	positivo	positivo	IIB	42	1	1
75	MMB	31.045	54	ausente	60	CDI	3	positivo	positivo	IIIA	25	1	1
76	MVE	33.365	60	ausente	100	CLI	2	positivo	positivo	IIIA	17	4	1
77	MML	33.329	36	ausente	45	CDI	2	negativo	positivo	IIB	24	1	1
78	MA	22.581	52	ausente	14	CDI	3	positivo	N.A.	I	13	0	1
79	MN	31.729	46	ausente	35	CDI	2	positivo	positivo	IIIB	13	1	> 3
80	MM	33.738	45	2º grau	45	CDI	3	positivo	positivo	IIB	28	11	1
81	MTA	33.432	53	1º grau	18	CDI	1	positivo	negativo	I	23	0	1
82	NCJ	33.635	69	ausente	15	CDI	3	positivo	positivo	IIIB	26	1	> 5
83	NPM	23.327	69	1º grau	15	CDI	1	positivo	N.A.	I	60	0	1
84	NFMM	33.508	50	ausente	27	CDI	3	negativo	positivo	IIIA	26	20	2
85	NRSi	26.699	46	ausente	6	CDI	1	positivo	N.A.	IIA	23	1	2
86	NAPO	33.664	44	ausente	80	CLI	2	positivo	positivo	IIIA	24	6	1
87	NPS	15.612	26	ausente	18	CDI	3	positivo	N.A.	I	10	0	1
88	OJ	23.085	74	ausente	50	CDI	3	negativo	N.A.	IIIA	13	12	1
89	OTS	10.488	61	ausente	50	CDI	3	negativo	N.A.	IIB	21	2	1
90	RCRN	31.210	36	1º,2º grau	6	CDI	3	positivo	positivo	I	30	0	1
91	RGOC	31.150	50	ausente	65	CLI	2	positivo	positivo	IIIA	35	19	> 5
92	RMGM	26.501	53	1º grau	27	CDI	3	positivo	positivo	IIA	23	0	1
93	RL	31.951	49	ausente	17	CDI	1	positivo	negativo	I	5 (ls)	0	1
94	RMSRM	33.215	50	2º grau	15	CLI	1	positivo	negativo	IIA	31	3	1
95	SRRCB	31.506	45	ausente	39	CLI	1	positivo	negativo	IIB	26	5	1
96	SRS	4081298D	62	ausente	13	CDI	2	positivo	negativo	I	2 (ls)	0	1
97	SARP	33.927	44	2º grau	3	CLI	2	positivo	N.A.	I	6 (ls)	0	1
98	SLPC	31.417	46	ausente	25	CDI	3	negativo	positivo	IIA	35	0	1
99	SMM	22.599	51	ausente	40	CDI	3	negativo	positivo	IIA	24	0	1
100	SAMA	21.294	36	ausente	19	CDI	2	positivo	N.A.	IIIB	34	4	1
101	AS	5.326	49	ausente	12	CDI	2	positivo	negativo	IIA	20	2	4
102	SAM	16.116	46	ausente	20	CDI	2	positivo	N.A.	I	14	2	1
103	SMB	29.879	43	ausente	25	CDI	2	positivo	positivo	IIA	26	0	1
104	SMM	33.560	54	ausente	50	CDI	1	positivo	negativo	IIB	38	1	3
105	SMVG	26.397	59	2º grau	10	CDI	1	positivo	N.A.	I	32	0	1
106	SF	3373892B	51	ausente	65	CDI	2	positivo	negativo	IIIB	29	1	1
107	STLF	26.608	52	ausente	12	CLI	1	positivo	N.A.	IIA	37	2	1
108	TMC	34.785	47	ausente	15	CDI	2	negativo	negativo	I	6 (ls)	0	1
109	TPS	3327848J	52	ausente	10	CDI	2	positivo	negativo	IIA	12	2	1
110	TF	31.280	74	1º,2º grau	18	CDI	2	positivo	negativo	IIA	18	1	5
111	VSA	33.958	59	ausente	20	CDI	3	positivo	N.A.	I	22	0	1
112	VMBGP	23.815	34	2º grau	21	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	31	4	1
113	WATW	35.092	66	1º grau	9	CDI	1	positivo	negativo	I	23	0	1
114	YM	32.209	57	ausente	8	CLI	3	positivo	negativo	I	2 (ls)	0	1

(**R.G.:** registro geral; **A.F.:** antecedentes familiares; **Tumor:** diâmetro do tumor em milímetros; **Histol.:** tipo histológico; **C.D.I.:** carcinoma ductal invasivo; **C.L.I.:** carcinoma lobular invasivo; **C.T.I.:** carcinoma tubular invasivo; **C.M.I.:** carcinoma mucinoso invasivo; **C.A.C.:** carcinoma adenóide cístico; **G.H.:** grau histológico; **N.A.:** não analisado; **R.E.:** receptor de estrógeno; **T.L.D.:** total de linfonodos dissecados; **T.L.P.:** total de linfonodos positivos; **Focos:** número de focos).

Tabela 28 – Pacientes do grupo estudo, submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama, seguida pela mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
1	ADB	23.545	CC	29/7/1991	39	sim	sim	não	10/10/1992	15
2	ACQCN	33.917	CC	28/3/2002	30	sim	sim	sim	19/11/2003	20
3	ALAM	23.795	CC	4/6/1992	9	sim	sim	sim	5/2/1997	56
4	AMBA	33.324	CC	1/12/2000	47	sim	sim	sim	18/6/2004	42
5	AMCS	33.682	MR	3/4/2001	40	não	sim	sim	17/7/2004	39
6	ABG	32.161	CC	17/9/2002	35	não	sim	sim	25/3/2004	18
7	ALDS	23.895	CC	26/10/1992	25	sim	sim	sim	18/6/2004	128
8	BVR	23.606	CC	2/9/1991	50	sim	sim	sim	22/9/1999	84
9	COPL	31.512	MR	15/5/1998	19	sim	sim	sim	27/1/2003	44
10	CCBG	33.701	MR	6/10/2001	31	sim	sim	sim	20/5/2004	31
11	CLM	26.903	CC	28/10/1995	25	sim	sim	sim	26/7/2000	45
12	CPCS	26.300	MR	28/9/1993	17	sim	sim	não	29/6/1996	33
13	CMPC	23.365	MR	14/2/1991	11	sim	sim	sim	5/7/1993	29
14	DV	33.361	MR	19/12/2000	29	sim	sim	não	16/5/2003	29
15	DSD	3376970B	MR	4/9/2002	55	sim	não	não	13/5/2003	8
16	DRJT	3318188E	CC	28/12/1999	64	sim	sim	sim	5/9/2002	33
17	EKH	26.231	CC	29/7/1993	19	sim	sim	não	14/3/2001	92
18	ERD	10.129	CC	16/12/1992	27	sim	sim	sim	20/6/1997	54
19	ECDA	32.104	MR	12/8/2002	24	sim	não	não	12/1/2004	17
20	EGMT	12.510	MR	30/4/2002	8	sim	não	sim	11/6/2004	26
21	ERFV	33.790	MR	12/12/2001	77	não	sim	não	7/5/2004	29
22	EP	33.584	CC	27/7/2001	80	não	sim	sim	11/8/2004	37
23	FTFCC	23.721	CC	18/12/1991	23	sim	sim	sim	20/8/2002	128
24	GS	33.723	CC	10/11/2001	17	sim	sim	sim	25/9/2003	22
25	GG	26.012	CC	4/11/1992	25	sim	sim	sim	12/1/2000	86
26	GXS	9.136	CC	24/11/2000	47	sim	sim	sim	18/3/2004	40
27	GMAA	23.229	MR	24/4/2002	26	sim	não	sim	24/6/2004	26
28	JFT	24.635	CC	18/11/1992	20	sim	sim	sim	10/4/1995	29
29	JSD	33.574	MR	4/7/2001	21	sim	sim	não	18/3/2004	32
30	JFT	33.954	CC	24/4/2002	21	sim	sim	sim	13/2/2004	22
31	JSM	26.241	CC	27/7/1993	21	sim	sim	sim	11/9/1997	50
32	KRO	26.486	MR	22/8/1994	21	sim	sim	sim	3/10/2001	86
33	LMAFF	32.224	CC	4/11/2002	17	sim	sim	sim	5/10/2004	23
34	LBL	11.070	CC	10/11/1988	23	sim	sim	sim	6/11/2003	180
35	LB	23.450	CC	15/5/1991	27	não	sim	sim	9/7/2000	110
36	LOC	31.518	CC	23/5/1998	30	sim	sim	sim	20/5/2004	72
37	LMAM	26.255	CC	27/3/2000	30	sim	sim	sim	24/10/2003	43
38	LTM	34.540	CC	4/10/2001	36	sim	sim	sim	22/7/2004	33
39	LLAS	20.901	CC	30/5/2002	47	não	sim	sim	26/3/2004	22
40	LB	32.048	CC	22/6/2002	23	sim	sim	sim	24/6/2004	24
41	MO	23.787	CC	13/3/1992	32	sim	não	não	22/7/2004	148

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
42	MS	33.592	MR	21/7/2001	32	sim	sim	sim	27/5/2004	34
43	MABM	3362774J	CC	6/3/2001	63	sim	sim	não	15/6/2003	27
44	MAC	31.763	CC	10/4/1999	25	sim	sim	sim	26/2/2004	58
45	MALO	35.401	CC	4/3/2004	34	sim	sim	sim	5/10/2004	8
46	MAW	33.802	CC	15/12/2001	104	sim	sim	sim	16/5/2003	17
47	MBOPS	22.974	MR	20/5/1989	41	sim	sim	sim	20/9/1992	40
48	MBNA	32.648	MR	7/5/2003	18	sim	não	sim	23/7/2004	14
49	MCTV	32.024	MR	30/5/2002	34	sim	não	sim	4/6/2004	23
50	MCM	2926107K	CC	11/7/2000	26	sim	sim	sim	28/6/2002	23
51	MCZC	33.242	CC	22/8/2000	29	sim	sim	sim	31/8/2002	23
55	MFBC	23.154	CC	15/8/1991	23	sim	sim	sim	22/4/1993	20
53	MFFC	33.994	CC	13/6/2002	34	sim	sim	não	22/10/2004	27
54	MFFGN	26.525	CC	17/6/1994	18	sim	sim	não	19/12/2003	114
55	MLM	7015976D	CC	10/9/1999	37	sim	sim	sim	2/3/2004	54
56	MRV	4001346J	CC	1/11/2000	51	sim	sim	sim	18/8/2003	33
57	MDVB	33.463	MR	31/3/2001	25	sim	sim	sim	22/7/2004	38
58	MFG	23.506	MR	1/7/1991	18	sim	sim	sim	14/8/2003	145
59	MHALR	32.001	MR	7/5/2002	49	sim	sim	sim	14/5/2003	12
60	MICFV	33.623	CC	4/8/2001	32	sim	sim	sim	18/6/2004	22
61	MIRC	34.533	CC	1/7/2002	49	sim	sim	não	10/8/04	25
62	MLFNR	33551	CC	9/6/2001	25	sim	sim	não	13/9/2004	39
63	MLLN	3262846I	CC	24/11/1999	49	sim	sim	sim	11/12/2002	37
64	MMR	23.901	CC	15/9/1992	31	sim	sim	não	27/10/1997	61
65	MRPIF	32.331	CC	31/1/2003	27	não	sim	sim	18/8/2004	19
66	MRCSC	31.971	CC	3/12/1999	12	sim	não	não	11/12/2002	36
67	MSRM	20.701	MR	11/8/2001	23	não	sim	sim	2/10/2004	38
68	MSB	3364861B	CC	7/11/2001	29	sim	sim	sim	31/7/2003	20
69	MTC	35.054	CC	30/8/2003	12	sim	sim	sim	20/9/2004	13
70	MBT	33.232	CC	26/8/2000	72	não	sim	sim	3/6/2004	46
71	MBM	33.797	CC	28/12/2001	62	não	sim	sim	7/12/2002	12
72	MTA	32.435	CC	25/5/2003	73	sim	sim	sim	21/7/2004	14
73	MLF	31.479	CC	2/10/2001	26	sim	sim	não	13/12/2002	14
74	MMB	23.242	CC	1/12/2000	40	sim	sim	sim	21/5/2004	41
75	MMB	31.045	CC	19/6/1996	29	sim	sim	sim	26/3/2001	57
76	MVE	33.365	MR	26/12/2000	24	sim	sim	sim	3/10/2004	46
77	MML	33.329	CC	2/12/2000	41	sim	sim	não	3/6/2004	42
78	MA	22.581	CC	6/1/1989	73	sim	sim	sim	6/6/2002	161
79	MN	31.729	MR	8/6/1999	29	sim	sim	sim	2/7/2004	61
80	MM	33.738	MR	3/11/2001	33	sim	sim	sim	21/2/2003	15
81	MTA	33.432	CC	13/3/2001	22	sim	sim	sim	8/7/2004	38
82	NCJ	33.635	CC	14/9/2001	13	sim	sim	sim	25/9/2002	12
83	NPM	23.327	CC	9/1/1991	48	não	sim	sim	20/4/1992	15
84	NFMM	33.508	MR	19/10/2001	77	sim	sim	não	13/9/2003	23
85	NRSi	26.699	CC	10/2/1995	25	sim	sim	sim	5/2/2004	108
86	NAPO	33.664	MR	1/9/2001	25	sim	sim	sim	10/2/2004	29
87	NPS	15.612	CC	15/1/1985	23	não	sim	sim	16/6/1999	173

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
88	OJ	23.085	CC	28/5/1990	34	sim	sim	sim	22/4/1996	71
89	OTS	10.488	CC	7/1/1991	20	sim	sim	não	31/3/1996	62
90	RCRN	31.210	CC	10/5/1997	16	sim	sim	sim	13/5/2004	84
91	RGOC	31.150	CC	14/2/1997	26	sim	sim	sim	30/10/1997	8
92	RMGM	26.501	CC	20/9/1997	37	sim	sim	sim	23/8/2004	83
93	RL	31.951	MR	11/2/2000	26	sim	não	sim	15/4/2004	50
94	RMSRM	33.215	CC	2/9/2000	25	sim	sim	sim	12/4/2004	43
95	SRRCB	31.506	CC	9/5/1998	38	sim	sim	sim	23/4/2004	64
96	SRS	4081298D	CC	12/9/2002	43	sim	sim	sim	26/2/2004	17
97	SARP	33.927	MR	23/4/2002	27	não	sim	não	10/2/2004	22
98	SLPC	31.417	CC	31/1/1998	32	sim	sim	sim	12/3/2004	74
99	SMM	22.599	CC	19/12/1997	55	sim	sim	não	22/10/2004	82
100	SAMA	21.294	MR	25/8/1997	23	sim	sim	sim	11/8/2003	72
101	AS	5.326	MR	1/10/2002	22	sim	sim	sim	2/10/2004	24
102	SAM	16.116	CC	16/4/1985	27	sim	sim	sim	13/6/2001	193
103	SMB	29.879	CC	28/10/1996	13	sim	sim	sim	9/9/2003	83
104	SMM	33.560	MR	26/6/2001	15	sim	não	sim	6/8/2004	38
105	SMVG	26.397	CC	14/1/1994	39	sim	sim	sim	26/4/1996	27
106	SF	3373892B	MR	26/6/2002	27	sim	sim	sim	4/11/2003	17
107	STLF	26.608	CC	1/10/1994	30	sim	sim	sim	14/5/2004	115
108	TMC	34.785	CC	17/5/2002	34	não	sim	não	22/4/2004	23
109	TPS	3327848J	CC	25/10/2000	35	sim	sim	sim	3/6/2003	32
110	TF	31.280	CC	3/11/2001	103	sim	sim	sim	25/8/2004	33
111	VSA	33.958	MR	8/5/2002	41	sim	não	sim	12/12/2003	19
112	VMBGP	23.815	CC	1/4/1992	27	sim	sim	sim	18/6/1997	62
113	WATW	35.092	CC	13/9/2003	30	não	sim	sim	13/10/2004	12
114	YM	32.209	CC	16/10/2002	72	não	sim	sim	6/5/2004	19

(**R.G.:** registro geral; **C.C.:** cirurgia conservadora; **M.R.:** mastectomia radical; **Q.T.:** tratamento com quimioterapia adjuvante; **RDT.:** tratamento com radioterapia adjuvante; **TMX:** tratamento com tamoxifeno adjuvante).

Tabela 29 – Pacientes do grupo estudo, submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama, seguida pela mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
1	ADB	23.545	VSD					
2	ACQCN	33.917	VSD					
3	ALAM	23.795	VSD					
4	AMBA	33.324	VSD					
5	AMCS	33.682	VSD					
6	ABG	32.161	VSD					
7	ALDS	23.895	VCD	X	X	X		
8	BVR	23.606	VSD					
9	COPL	31.512	VSD					
10	CCBG	33.701	VSD					
11	CLM	26.903	VSD					
12	CPCS	26.300	OCD			X	29/6/1996	
13	CMPC	23.365	OCD			X	5/7/1992	
14	DV	33.361	VSD	X	X			
15	DSD	3376970B	VSD					
16	DRJT	3318188E	VSD					
17	EKH	26.231	VSD					
18	ERD	10.129	VSD					
19	ECDA	32.104	VSD					
20	EGMT	12.510	VSD					
21	ERFV	33.790	VSD					
22	EP	33.584	VSD					
23	FTFCC	23.721	VSD					
24	GS	33.723	VSD					
25	GG	26.012	VSD					
26	GXS	9.136	VSD					
27	GMAA	23.229	VSD					Câncer Primário Sincrônico (simetrização)
28	JFT	24.635	VSD					
29	JSD	33.574	VSD					
30	JFT	33.954	VSD					
31	JSM	26.241	VSD					
32	KRO	26.486	VCD			X		
33	LMAFF	32.224	VSD					
34	LBL	11.070	VSD					Câncer Primário Metacrônico
35	LB	23.450	OCD	X	X	X	9/7/2000	
36	LOC	31.518	VSD					
37	LMAM	26.255	OCD			X		

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
38	LTM	34.540	VSD					
39	LLAS	20.901	VSD					
40	LB	32.048	VSD					
41	MO	23.787	OCD			X	15/3/1995	
42	MS	33.592	VSD					
43	MABM	3362774J	VSD					
44	MAC	31.763	VSD					
45	MALO	35.401	VSD					
46	MAW	33.802	VSD					
47	MBOPS	22.974	OCD			X		Câncer Metastático
48	MBNA	32.648	VSD					
49	MCTV	32.024	VSD					
50	MCM	2926107K	VSD					
51	MCZC	33.242	VSD					
55	MFBC	23.154	OCD			X		
53	MFFC	33.994	VCD	X				
54	MFFGN	26.525	VSD					
55	MLM	7015976D	VSD					
56	MRV	4001346J	VSD					
57	MDVB	33.463	VSD					
58	MFG	23.506	VSD					
59	MHALR	32.001	VSD					
60	MICFV	33.623	VSD					
61	MIRC	34.533	VSD					
62	MLFNR	33551	VSD					
63	MLLN	3262846I	VSD					
64	MMR	23.901	VSD					
65	MRPIF	32.331	VSD					
66	MRCSC	31.971	OCD			X	11/12/2002	
67	MSRM	20.701	VSD					
68	MSB	3364861B	VSD					
69	MTC	35.054	VSD					
70	MBT	33.232	VSD					
71	MBM	33.797	VSD					
72	MTA	32.435	VSD					
73	MLF	31.479	VSD					
74	MMB	23.242	VSD					
75	MMB	31.045	OCD			X	26/3/2001	
76	MVE	33.365	VSD					
77	MML	33.329	VSD					
78	MA	22.581	VSD	X		X		Câncer Metastático
79	MN	31.729	VSD					

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
80	MM	33.738	VSD					
81	MTA	33.432	VSD					
82	NCJ	33.635	VSD					
83	NPM	23.327	VSD					
84	NFMM	33.508	VSD	X				
85	NRSi	26.699	VSD	X				
86	NAPO	33.664	VSD					
87	NPS	15.612	VSD					Câncer Primário Metacrônico
88	OJ	23.085	OCD			X	22/4/1996	
89	OTS	10.488	OCD			X	31/3/1996	
90	RCRN	31.210	VSD					
91	RGOC	31.150	OCD			X	20/10/1997	
92	RMGM	26.501	VSD					
93	RL	31.951	VSD					
94	RMSRM	33.215	VSD					Câncer Primário Sincrônico (simetriação)
95	SRRCB	31.506	VCD			X		
96	SRS	4081298D	VSD					
97	SARP	33.927	VSD					
98	SLPC	31.417	VSD					
99	SMM	22.599	VSD					
100	SAMA	21.294	VSD	X				
101	AS	5.326	VCD			X		
102	SAM	16.116	VCD	X		X		
103	SMB	29.879	VSD					
104	SMM	33.560	VSD					
105	SMVG	26.397	VSD					
106	SF	3373892B	VSD					
107	STLF	26.608	VSD					
108	TMC	34.785	VSD					
109	TPS	3327848J	VSD					
110	TF	31.280	VCD			X		
111	VSA	33.958	VSD					
112	VMBGP	23.815	VCD		X			
113	WATW	35.092	VSD					
114	YM	32.209	VSD					

(**R.G.:** registro geral; **V.S.D.:** vida sem doença; **V.C.D.:** vida com doença; **O.C.D.:** óbito com doença; **O.S.D.:** óbito sem doença; **R.L.:** recidiva local; **R.R.:** recidiva regional; **M.D.:** metástase a distância).

Tabela 30 – Pacientes do grupo controle, submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama sem mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/ neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
1	AG	26.978	44	ausente	25	CDI	3	negativo	positivo	IIA	29	0	2
2	AAS	23.851	75	ausente	16	CDI	3	positivo	N.A.	IIB	17	4	1
3	AAV	13505743E	53	ausente	40	CDI	3	negativo	negativo	IIA	19	0	1
4	ACN	2791422F	48	1º, 2º grau	15	CLI	3	positivo	negativo	I	1	0	1
5	AH	31.201	38	ausente	30	CDI	2	positivo	N.A.	IIA	26	0	3
6	AMFML	23.469	41	ausente	35	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	31	1	1
7	ASS	3316965C	45	ausente	80	CDI	2	positivo	negativo	IIIA	17	1	1
8	AFS	5066825E	36	ausente	15	CDI	2	positivo	negativo	I	12	0	1
9	AI	4063297G	63	ausente	28	CDI	3	positivo	positivo	IIB	12	4	1
10	AD	32.164	73	ausente	25	CDI	2	positivo	positivo	IIA	16	0	1
11	AMG	13441188D	57	ausente	17	CDI	2	positivo	negativo	I	2	0	1
12	BLM	26.275	76	ausente	30	CLI	1	positivo	N.A.	IIA	42	0	1
13	CACR	3088111A	56	ausente	22	CDI	2	positivo	negativo	IIA	23	0	1
14	CCF	3357685B	21	ausente	35	CDI	2	positivo	negativo	IIB	19	16	2
15	CRCB	23.957	49	ausente	20	CDI	1	positivo	N.A.	IIA	20	0	1
16	CAI	3345383J	77	ausente	16	CDI	2	positivo	negativo	IIA	14	3	1
17	CMF	5082799C	64	ausente	20	CLI	2	positivo	negativo	I	19	0	2
18	CMMC	3331708F	51	ausente	15	CDI	2	positivo	positivo	I	23	0	1
19	CNS	3295632B	51	ausente	30	CDI	1	positivo	negativo	IIB	30	5	1
20	CBT	35.270	77	ausente	9	CDI	2	positivo	negativo	I	33	0	1
21	CPA	33.263	56	ausente	12	CDI	3	negativo	positivo	IIIA	34	33	1
22	DGS	33.171	46	ausente	15	CDI	2	positivo	negativo	I	22	0	1
23	DMVS	23.719	46	ausente	38	CTI	3	negativo	N.A.	IIA	43	0	1
24	DFM	26.460	65	ausente	11	CDI	1	negativo	N.A.	I	26	0	1
25	DMS	3332137F	43	1º grau	52	CDI	2	positivo	positivo	IIIA	13	8	1
26	DDDF	33.559	44	ausente	21	CDI	2	positivo	positivo	IIB	23	3	1
27	DRO	33.595	53	ausente	40	CLI	2	positivo	positivo	IIA	19	0	1
28	DNX	3051297I	49	ausente	50	CDI	2	negativo	positivo	IIA	23	0	1
29	DSCB	31.427	73	ausente	1	CDI	1	negativo	N.A.	I	14	0	1
30	EZM	35.921	58	ausente	8	CLI	2	positivo	negativo	I	1	0	2
31	EMTN	31.170	56	ausente	29	CDI	1	negativo	N.A.	IIA	35	0	1
32	EAQ	31.054	35	Ausente	18	CDI	3	positivo	positivo	I	17	0	1
33	EKP	33.324	51	2º grau	6	CDI	2	positivo	negativo	I	18	0	1
34	EGG	3336239B	52	ausente	10	CDI	3	positivo	negativo	IIA	9	1	1
35	EPN	2551399I	70	ausente	30	CDI	2	positivo	positivo	IIA	27	0	1
36	EDB	13457413D	53	ausente	28	CDI	2	positivo	negativo	IIA	6	0	1
37	GP	3371649F	52	ausente	12	CDI	2	positivo	negativo	I	10	0	1

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/ neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
38	GPB	22.811	54	ausente	40	CDI	3	positivo	N.A.	IIB	10	8	3
39	HH	5350304C	72	ausente	30	CLI	2	positivo	negativo	IIA	13	0	1
40	HMKC	23.600	54	ausente	29	CDI	1	negativo	N.A.	IIA	20	0	1
41	HRY	24.508	64	ausente	24	CDI	2	positivo	N.A.	IIA	13	0	1
42	HWG	31.394	77	ausente	8	CDI	1	positivo	negativo	I	19	0	1
43	IA	32.584	69	ausente	60	CDI	3	negativo	negativo	IIIA	18	18	3
44	II	33.740	62	ausente	46	CDI	3	positivo	positivo	IIIB	24	0	1
45	IDCA	23.065	65	ausente	32	CDI	3	positivo	N.A.	IIB	16	3	2
46	IRC	23.373	67	ausente	25	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	16	1	1
47	ISGS	2813365D	35	2º grau	25	CDI	3	negativo	negativo	IIA	14	0	1
48	IEN	2752197K	54	ausente	23	CDI	2	positivo	negativo	IIB	17	0	1
49	ILF	2365753J	44	ausente	7	CDI	2	positivo	negativo	I	20	0	1
50	JCS	3358074C	53	ausente	20	CDI	3	negativo	positivo	I	14	0	2
51	JMM	5256989D	38	ausente	8	CDI	3	positivo	positivo	IIA	11	0	3
55	JL	3277884A	59	ausente	30	CDI	3	positivo	negativo	IIB	14	9	1
53	JP	32.783	51	1º grau	15	CDI	2	positivo	N.A.	I	27	0	1
54	JL	32.424	39	ausente	35	CDI	3	negativo	N.A.	IIB	53	4	1
55	JQC	33.763	84	ausente	15	CDI	2	positivo	negativo	I	9	0	1
56	JC	2985803K	38	2º grau	5	CDI	1	positivo	negativo	I	17	0	1
57	KGS	22.632	45	ausente	15	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	8	2	1
58	LMM	3312072D	68	ausente	10	CDI	2	positivo	negativo	I	12	0	1
59	LSFD	23.886	63	1º grau	14	CDI	3	positivo	N.A.	I	17	0	1
60	LMSG	23.914	38	2º grau	13	CDI	3	negativo	N.A.	I	50	0	1
61	LE	6.059	51	ausente	40	CDI	1	positivo	N.A.	IIA	35	0	1
62	LP	23.131	51	ausente	60	CDI	1	positivo	N.A.	IIB	25	0	1
63	LBS	3319670B	61	2º grau	10	CDI	2	positivo	negativo	IIA	16	0	1
64	LLS	26.100	74	ausente	13	CDI	3	positivo	N.A.	I	46	0	1
65	LAP	2989890K	49	ausente	20	CDI	2	positivo	negativo	IIA	18	0	1
66	MEM	33.982	46	ausente	40	CDI	3	positivo	positivo	IIB	21	2	1
67	MFM	17.631	46	ausente	25	CDI	1	negativo	N.A.	IIA	43	0	1
68	MMC	3307506D	40	ausente	22	CDI	1	positivo	negativo	IIB	10	0	1
69	MABA	26.150	38	2º grau	18	CDI	3	negativo	N.A.	I	30	0	1
70	MAC	3344097I	74	ausente	25	CDI	3	positivo	negativo	IIA	12	0	1
71	MAS	23.986	71	ausente	9	CDI	1	positivo	N.A.	I	31	0	1
72	MAS	3322959E	56	ausente	30	CDI	2	positivo	negativo	IIB	10	5	1
73	MGN	31.523	38	ausente	15	CDI	2	positivo	positivo	I	24	0	1
74	MCRCP	22.927	41	ausente	15	CDI	3	negativo	N.A.	I	15	0	1
75	MCLN	32.080	49	ausente	12	CDI	2	positivo	negativo	IIA	31	1	1
76	MCOA	13441284D	51	ausente	22	CDI	3	positivo	negativo	IIA	9	0	2
77	MPSF	23.558	44	ausente	40	CDI	2	negativo	N.A.	IIB	43	8	3
78	MFL	3261021B	43	ausente	35	CDI	2	positivo	negativo	IIA	17	0	3
79	MLLD	33.862	49	ausente	24	CDI	2	positivo	negativo	IIB	26	2	1

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/ neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
80	MSSP	23.706	54	2º grau	22	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	29	2	1
81	MDPC	13.250	46	ausente	7	CDI	3	positivo	negativo	IIA	36	3	1
82	MD	24.306	68	ausente	11	CMI	1	positivo	negativo	I	19	0	1
83	MEGMS	22.909	53	2º grau	25	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	7	0	1
84	MFPMC	6.635	44	ausente	32	CDI	3	negativo	negativo	IIA	29	0	1
85	MGG	2987631B	48	ausente	75	CDI	2	negativo	negativo	IIB	19	0	1
86	MHAG	26.734	51	ausente	10	CDI	2	positivo	negativo	I	27	0	3
87	MHPSL	33.570	46	ausente	10	CLI	3	positivo	positivo	IIA	32	0	1
88	MIBMC	33.634	50	ausente	45	CDI	3	negativo	positivo	IIB	15	2	1
89	MJJS	2969146E	50	1º grau	20	CDI	3	positivo	negativo	IIIB	17	16	1
90	MJAF	23.095	68	ausente	7	C.T.I.	1	negativo	N.A.	I	29	0	1
91	MLLD	33.862	49	ausente	24	CDI	2	positivo	negativo	IIB	26	2	1
92	MLS	3347342B	40	ausente	10	CDI	2	positivo	negativo	I	9	0	1
93	MMAB	33.431	46	ausente	22	CDI	2	positivo	negativo	IIIA	41	4	1
94	MOBB	22.936	46	2º grau	9	CDI	3	negativo	N.A.	I	23	0	1
95	MPM	26.254	71	ausente	3	C.T.I.	1	negativo	N.A.	I	24	0	1
96	MRB	2882347D	63	ausente	17	CDI	2	positivo	negativo	I	24	0	1
97	MSN	3336960G	47	ausente	24	CLI	2	negativo	negativo	IIA	11	0	1
98	MSRM	20.701	42	1º grau	8	CDI	3	positivo	N.A.	I	13	0	2
99	MTCR	23.993	50	ausente	14	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	27	0	1
100	MVM	525797G	54	ausente	15	CDI	2	positivo	negativo	I	16	0	1
101	MTNC	3375600G	69	ausente	25	CDI	3	positivo	negativo	IIA	13	0	1
102	MO	2423352J	65	ausente	15	CDI	2	positivo	negativo	I	9	0	1
103	MJ	22.932	51	ausente	15	CDI	2	positivo	N.A.	I	13	0	1
104	MCSP	13437754B	44	ausente	50	CMI	1	positivo	negativo	IIB	25	0	1
105	MAI	26.823	39	ausente	19	CDI	2	negativo	N.A.	I	31	7	1
106	MA	22.581	52	ausente	14	CDI	3	negativo	N.A.	I	14	0	1
107	MISE	3313953A	30	ausente	30	CDI	2	negativo	negativo	IIA	19	0	1
108	NNN	26.886	59	2º grau	35	CLI	3	negativo	negativo	IIIA	28	25	1
109	OTA	27.043	66	ausente	25	CDI	2	negativo	N.A.	IIA	40	0	> 5
110	OMTMN	26.612	45	1º grau	52	CLI	2	positivo	negativo	IIIA	28	2	1
111	PTRL	31.128	34	ausente	27	CDI	3	negativo	negativo	IIB	21	2	> 5
112	RTW	33.296	41	Ausente	8	CDI	3	positivo	positivo	I	28	0	1
113	RMBJ	21.705	41	1º grau	15	CDI	2	negativo	N.A.	I	9	0	1
114	RMF	21.249	58	ausente	4	CMI	2	positivo	N.A.	I	28	0	> 5
115	RFHS	26.339	38	1º grau	60	CDI	3	positivo	negativo	IIIA	41	17	1
116	RCO	33.470	39	2º grau	14	CDI	2	positivo	negativo	I	19	0	1
117	SRDAS	32.414	47	ausente	13	CDI	1	positivo	negativo	I	9	0	1
118	SHD	33.478	40	ausente	20	CDI	2	positivo	positivo	IIA	13	5	1
119	SAM	31.294	36	ausente	19	CDI	3	positivo	positivo	IIIB	34	4	1
120	SOCS	33.529	46	ausente	30	CDI	3	negativo	positivo	IIB	30	3	1
121	SMGB	23.866	56	2º grau	14	CMI	1	positivo	N.A.	I	22	0	1

Caso	Paciente	R.G.	Idade	A.F.	Tumor	Histol.	G.H.	R.E.	HER 2/ neu	Estádio	T.L.D.	T.L.P.	Focos
122	SSA	2203288C	62	2º grau	17	CDI	2	positivo	negativo	I	14	0	1
123	TMC	34.785	47	ausente	15	C.M.I.	2	negativo	negativo	I	6	0	1
124	TML	26.594	44	ausente	38	CDI	3	positivo	N.A.	IIA	31	0	1
125	TSS	3339687B	51	ausente	50	CDI	2	positivo	negativo	IIIA	16	1	3
126	TMC	3329827G	70	ausente	15	CDI	2	positivo	N.A.	I	6	0	1
127	TAN	2900433C	60	ausente	8	CDI	1	positivo	positivo	I	1	0	1
128	TCM	23.462	42	ausente	14	CDI	3	negativo	N.A.	IIA	18	1	1
129	TCM	13.665	52	ausente	15	CDI	2	positivo	N.A.	I	7	0	1
130	TD	32.443	64	ausente	18	CDI	3	positivo	positivo	I	4	0	1
131	TJP	31.738	56	ausente	6	CDI	2	negativo	negativo	I	19	0	1
132	VMAB	31.289	47	ausente	52	CDI	3	positivo	negativo	IIIA	22	1	1
133	VMM	32.050	49	ausente	17	CDI	2	positivo	negativo	I	1	0	1
134	YDF	23.376	64	ausente	20	CDI	2	positivo	N.A.	IIB	28	2	1
135	ZOMC	23.546	58	Ausente	30	CDI	2	positivo	N.A.	IIA	16	0	2

(**R.G.:** registro geral; **A.F.:** antecedentes familiares; **Tumor:** diâmetro do tumor em milímetros; **Histol.:** tipo histológico; **C.D.I.:** carcinoma ductal invasivo; **C.L.I.:** carcinoma lobular invasivo; **C.T.I.:** carcinoma tubular invasivo; **C.M.I.:** carcinoma mucinoso invasivo; **G.H.:** grau histológico; **N.A.:** não analisado; **R.E.:** receptor de estrógeno; **T.L.D.:** total de linfonodos dissecados; **T.L.P.:** total de linfonodos positivos; **Focos:** número de focos).

Tabela 31 – Pacientes do grupo controle, submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama sem mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
1	AG	26.978	CR	24/2/1996	24	Sim	Não	2	17/9/1998	31
2	AAS	23.851	CR	9/6/1992	34	Não	Sim	1	28/5/1996	47
3	AAV	13505743E	CR	5/7/2000	36	Sim	Não	2	15/6/2003	35
4	ACN	2791422F	CR	11/12/2001	72	Sim	Não	1	28/5/2003	17
5	AH	31.201	CC	1/3/1997	47	Sim	Sim	1	19/12/2000	41
6	AMFML	23.469	CC	24/5/1991	26	Sim	Sim	1	28/3/2000	106
7	ASS	3316965C	CR	25/11/1999	75	Sim	Sim	1	19/10/2002	35
8	AFS	5066825E	CR	20/6/2000	63	Sim	Não	1	23/3/2004	45
9	AI	4063297G	CC	5/7/2000	23	Sim	Sim	1	15/12/2003	41
10	AD	32.164	CC	6/9/2002	62	Não	Sim	1	23/4/2004	19
11	AMG	13441188D	CC	13/11/2002	63	Sim	Sim	1	18/5/2004	18
12	BLM	26.275	CC	2/9/1993	41	Não	Sim	1	19/8/1998	59
13	CACR	3088111A	CC	5/3/2002	52	Sim	Sim	1	13/7/2004	28
14	CCF	3357685B	CR	9/5/2001	22	Sim	Sim	1	3/2/2004	33
15	CRCB	23.957	CC	8/9/1992	22	Sim	Sim	1	4/2/1997	41
16	CAI	3345383J	CR	11/1/2000	46	Sim	Sim	1	14/10/2003	45
17	CMF	5082799C	CR	26/7/2000	35	Sim	Não	1	10/12/2003	41
18	CMMC	3331708F	CC	28/6/2000	33	Sim	Sim	1	9/3/2004	45
19	CNS	3295632B	CC	7/7/1999	49	Sim	Sim	1	19/12/2000	17
20	CBT	35.270	CC	11/3/2002	53	Não	Sim	1	16/7/2004	28
21	CPA	33.263	CR	7/10/2000	23	Sim	Sim	2	22/10/2004	48
22	DGS	33.171	CC	16/8/2000	106	Sim	Sim	1	21/3/2003	31
23	DMVS	23.719	CC	6/12/1991	31	Sim	Sim	2	19/11/2002	131
24	DFM	26.460	CC	23/3/1994	26	Sim	Sim	2	21/10/1996	31
25	DMS	3332137F	CR	31/1/2001	28	Sim	Sim	1	26/2/2004	37
26	DDDF	33.559	CR	23/7/2001	22	Sim	Sim	1	16/4/2003	21
27	DRO	33.595	CR	19/7/2001	20	Sim	Não	1	9/6/2002	9
28	DNX	3051297I	CR	3/12/1999	32	Sim	Não	2	19/11/2003	47
29	DSCB	31.427	CC	12/6/1998	24	Não	Sim	2	10/5/2004	71
30	EZM	35.921	CC	26/7/2003	29	Não	Sim	1	2/8/2004	13
31	EMTN	31.170	CC	21/12/1996	24	Sim	Sim	2	6/8/1997	9
32	EAQ	31.054	CC	5/7/1996	31	Sim	Sim	1	6/11/2003	88
33	EKP	33.324	CC	25/11/2000	44	Não	Sim	1	19/5/2004	30
34	EGG	3336239B	CC	8/9/2000	19	Sim	Sim	1	21/8/2001	11
35	EPN	2551399I	CC	7/11/2001	69	Sim	Sim	2	1/6/2004	31
36	EDB	13457413D	CC	29/1/2003	37	Sim	Não	1	5/5/2004	16
37	GP	3371649F	CC	13/10/2000	24	Sim	Sim	1	24/9/2003	35

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
38	GPB	22.811	CC	2/12/1989	42	Sim	Sim	1	24/1/2003	157
39	HH	5350304C	CR	9/11/2000	14	Sim	Não	1	8/7/2003	20
40	HMKC	23.600	CC	25/9/1991	28	Sim	Sim	2	5/6/1996	57
41	HRY	24.508	CC	22/3/1990	26	Não	Sim	1	19/8/2004	173
42	HWG	31.394	CC	17/4/1998	45	Sim	Sim	1	2/10/2004	78
43	IA	32.584	CR	15/3/2003	23	Sim	Sim	2	6/5/2004	14
44	II	33.740	CR	19/1/2002	39	Sim	Sim	1	22/10/2004	33
45	IDCA	23.065	CR	8/5/1990	21	Sim	Não	1	16/8/1993	39
46	IRC	23.373	CC	20/2/1991	15	Sim	Sim	1	10/4/2002	134
47	ISGS	2813365D	CR	30/3/2000	22	Sim	Não	2	16/10/2002	31
48	IEN	2752197K	CC	31/7/1999	36	Sim	Sim	1	9/12/2003	53
49	ILF	2365753J	CC	10/11/1999	40	Sim	Sim	1	20/8/2003	45
50	JCS	3358074C	CC	2/5/2002	39	Sim	Sim	2	25/9/2003	16
51	JMM	5256989D	CC	10/1/2001	24	Sim	Sim	1	6/3/2003	26
55	JL	3277884A	CR	25/2/2001	33	Sim	Sim	1	17/12/2002	22
53	JP	32.783	CR	5/8/2003	16	Sim	Não	1	21/8/2004	12
54	JL	32.424	CR	27/5/2003	31	Sim	Sim	2	21/8/2004	15
55	JQC	33.763	CC	19/11/2001	51	Não	Sim	1	13/9/2003	22
56	JC	2985803K	CC	19/4/2000	44	Não	Sim	1	11/5/2004	49
57	KGS	22.632	CC	18/3/1989	32	Sim	Sim	1	27/4/1993	49
58	LMM	3312072D	CC	7/6/2000	28	Sim	Sim	1	23/1/2003	31
59	LSFD	23.886	CC	6/6/1992	21	Sim	Sim	1	29/9/2003	135
60	LMSGs	23.914	CC	8/8/1992	27	Sim	Sim	1	23/7/1997	59
61	LE	6.059	CC	31/8/1990	12	Sim	Sim	1	4/12/2002	148
62	LP	23.131	CC	26/6/1990	32	Sim	Sim	1	15/3/1998	93
63	LBS	3319670B	CC	12/7/2000	49	Sim	Sim	1	10/4/2002	21
64	LLS	26.100	CC	26/2/1993	31	Não	Sim	1	26/6/2002	112
65	LAP	2989890K	CC	28/6/2000	37	Sim	Sim	1	22/11/2001	17
66	MEM	33.982	CC	2/5/2002	39	Sim	Sim	1	13/9/2003	16
67	MFM	17.631	CC	4/9/1991	41	Sim	Sim	2	17/5/1997	68
68	MMC	3307506D	CC	2/2/2000	44	Sim	Sim	1	15/7/2003	41
69	MABA	26.150	CC	4/4/1993	101	Sim	Sim	2	13/5/2004	133
70	MAC	3344097I	CR	20/9/2000	58	Sim	Não	1	4/2/2004	41
71	MAS	23.986	CC	22/10/1992	25	Não	Sim	1	4/3/1997	53
72	MAS	3322959E	CR	21/6/2000	46	Sim	Sim	1	30/4/2003	34
73	MGN	31.523	CC	22/5/1998	61	Sim	Sim	1	14/6/2004	73
74	MCRCP	22.927	CC	23/12/1989	17	Não	Sim	1	28/1/1991	13
75	MCLN	32.080	CC	19/7/2002	26	Sim	Sim	1	28/4/2004	21
76	MCOA	13441284D	CC	9/4/2002	50	Sim	Sim	1	21/8/2003	16
77	MPSF	23.558	CC	31/7/1991	23	Sim	Sim	2	20/5/1996	58
78	MFL	3261021B	CR	16/4/1999	39	Sim	Não	1	6/5/2003	49
79	MLLD	33.862	CC	8/3/2003	18	Sim	Sim	1	12/5/2004	14

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
80	MSSP	23.706	CC	28/11/1991	15	Sim	Sim	1	31/1/1996	50
81	MDPC	13.250	CC	23/4/1995	23	Sim	Sim	1	30/7/1997	27
82	MD	24.306	CC	10/5/2000	34	Sim	Sim	1	5/2/2003	33
83	MEGMS	22.909	CC	2/12/1989	37	Sim	Sim	1	20/1/2000	121
84	MFPMC	6.635	CC	5/12/1996	35	Sim	Sim	2	21/10/2004	94
85	MGG	2987631B	CR	4/11/1998	34	Sim	Não	2	10/12/2001	37
86	MHAG	26.734	CC	25/3/1995	33	Sim	Sim	1	29/7/2004	112
87	MHPSL	33.570	CR	6/7/2001	44	Sim	Não	1	18/12/2003	29
88	MIBMC	33.634	CR	5/6/1999	18	Sim	Sim	2	6/12/2001	30
89	MJJS	2969146E	CR	27/9/2000	67	Sim	Sim	1	28/5/2003	32
90	MJAF	23.095	CC	24/5/1990	27	Não	Sim	2	22/6/1993	37
91	MLLD	33.862	CC	22/3/2002	59	Sim	Sim	1	5/3/2004	24
92	MLS	3347342B	CR	9/5/2001	42	Sim	Não	1	13/5/2003	24
93	MMAB	33.431	CC	7/3/2001	22	Sim	Sim	1	21/11/2003	32
94	MOBB	22.936	CC	11/1/1990	7	Sim	Sim	1	5/8/2002	151
95	MPM	26.254	CC	17/9/1993	26	Não	Sim	2	19/8/2004	131
96	MRB	2882347D	CC	2/5/1995	21	Sim	Sim	1	4/6/2003	97
97	MSN	3336960G	CR	16/11/2000	25	Sim	Não	2	29/7/2003	32
98	MSRM	20.701	CC	10/9/1988	89	Sim	Sim	1	22/4/2004	187
99	MTCR	23.993	CC	4/11/1992	20	Sim	Sim	1	25/3/1996	40
100	MVM	525797G	CC	23/5/2001	35	Sim	Sim	1	9/3/2004	34
101	MTNC	3375600G	CR	27/2/2002	49	Sim	Sim	1	17/6/2003	16
102	MO	2423352J	CC	16/11/2000	56	Sim	Sim	1	29/1/2002	14
103	MJ	22.932	CC	19/12/1989	29	Não	Sim	1	15/3/1992	27
104	MCSP	13437754B	CC	12/3/2002	44	Sim	Sim	1	11/2/2004	23
105	MAI	26.823	CC	30/9/1995	23	Sim	Sim	2	15/7/2004	106
106	MA	22.581	CC	7/1/1989	17	Sim	Sim	2	20/8/2004	187
107	MISE	3313953A	CR	26/4/2000	19	Sim	Não	2	6/4/2004	48
108	NNN	26.886	CC	26/9/1991	30	Não	Sim	1	15/10/1997	73
109	OTA	27.043	CC	29/9/1993	20	Sim	Sim	2	22/7/2004	130
110	OMTMN	26.612	CC	5/10/1994	33	Sim	Sim	1	20/1/2004	110
111	PTRL	31.128	CC	28/10/1996	22	Sim	Sim	2	9/4/2004	90
112	RTW	33.296	CC	4/5/2001	31	Não	Sim	1	6/5/2004	36
113	RMBJ	21.705	CC	9/7/1988	30	Sim	Sim	2	3/6/2004	181
114	RMF	21.249	CC	30/4/1991	49	Sim	Não	1	15/8/1995	52
115	RFHS	26.339	CR	28/1/1994	21	Sim	Sim	1	23/4/1999	62
116	RCO	33.470	CC	10/4/2001	22	Sim	Sim	1	7/5/2004	37
117	SRDAS	32.414	CR	27/5/2003	16	Sim	Não	1	27/2/2004	9
118	SHD	33.478	CR	17/4/2001	22	Sim	Sim	1	28/8/2003	28
119	SAM	31.294	CR	25/8/1997	23	Sim	Sim	1	7/8/2003	72
120	SOCS	33.529	CR	21/5/2001	47	Sim	Sim	2	16/7/2004	38
121	SMGB	23.866	CC	4/6/1992	23	Sim	Sim	1	5/2/1996	44

Caso	Paciente	R.G.	Tipo de Cirurgia	Data da Cirurgia	Início Tratamento (dias)	QT	RDT	TMX	Data da Informação	Seguimento (meses)
122	SSA	2203288C	CC	14/3/2000	27	Sim	Sim	1	17/6/2003	39
123	TMC	34.785	CC	17/5/2002	19	Sim	Sim	1	1/8/2003	15
124	TML	26.594	CC	1/10/1994	27	Sim	Sim	1	12/7/2000	69
125	TSS	3339687B	CR	13/12/2000	22	Sim	Sim	1	22/10/2002	22
126	TMC	3329827G	CR	17/1/2001	42	Sim	Não	1	10/12/2003	35
127	TAN	2900433C	CC	9/4/2002	37	Sim	Sim	1	9/6/2004	26
128	TCM	23.462	CC	24/5/1991	25	Sim	Sim	1	8/7/2004	156
129	TCM	13.665	CC	18/8/1993	41	Não	Sim	1	23/7/2004	131
130	TD	32.443	CC	10/6/2003	19	Não	Sim	1	21/8/2003	48
131	TJP	31.738	CC	6/4/1999	24	Não	Sim	1	4/6/2004	62
132	VMAB	31.289	CR	24/7/1997	27	Sim	Sim	1	12/4/2004	81
133	VMM	32.050	CR	15/6/2002	8	Sim	Sim	1	20/11/2003	17
134	YDF	23.376	CR	27/2/1991	19	Não	Sim	1	12/11/1997	79
135	ZOMC	23.546	CR	21/8/1991	13	Sim	Não	1	31/5/2000	105

(**R.G.:** registro geral; **C.C.:** cirurgia conservadora; **M.R.:** mastectomia radical; **Q.T.:** tratamento com quimioterapia adjuvante; **RDT.:** tratamento com radioterapia adjuvante; **TMX:** tratamento com tamoxifeno adjuvante).

Tabela 32 – Pacientes do grupo controle, submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama sem mamoplastia redutora contralateral de simetrização

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
1	AG	26.978	VCD			X		
2	AAS	23.851	VSD					
3	AAV	13505743E	VSD					
4	ACN	2791422F	VSD					
5	AH	31.201	VSD					
6	AMFML	23.469	VSD					
7	ASS	3316965C	OCD			X	19/10/2002	
8	AFS	5066825E	VSD					
9	AI	4063297G	VCD					
10	AD	32.164	VSD					
11	AMG	13441188D	VSD			X		
12	BLM	26.275	VSD					
13	CACR	3088111A	VSD					
14	CCF	3357685B	VSD					
15	CRCB	23.957	VSD					
16	CAI	3345383J	VSD					
17	CMF	5082799C	VSD					
18	CMMC	3331708F	VSD					
19	CNS	3295632B	VSD					
20	CBT	35.270	VSD					Câncer Primário Metacrônico
21	CPA	33.263	VSD			X		
22	DGS	33.171	VSD					
23	DMVS	23.719	VSD					
24	DFM	26.460	VSD					
25	DMS	3332137F	VSD					
26	DDDF	33.559	VSD					
27	DRO	33.595	VSD					
28	DNX	3051297I	VSD					
29	DSCB	31.427	VSD					
30	EZM	35.921	VSD					
31	EMTN	31.170	OCD			X	6/8/1997	
32	EAQ	31.054	VCD			X		
33	EKP	33.324	VSD					
34	EGG	3336239B	VSD					
35	EPN	2551399I	VSD					
36	EDB	13457413D	VSD					
37	GP	3371649F	VSD					Câncer Primário Metacrônico
38	GPB	22.811	VSD					

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
39	HH	5350304C	VSD					
40	HMKC	23.600	VSD			X		
41	HRY	24.508	VSD					
42	HWG	31.394	VSD1					
43	IA	32.584	VSD					
44	II	33.740	VCD			X		
45	IDCA	23.065	OCD			X	16/8/1993	
46	IRC	23.373	VSD					
47	ISGS	2813365D	VSD					
48	IEN	2752197K	VSD	X				
49	ILF	2365753J	VSD					
50	JCS	3358074C	VSD					
51	JMM	5256989D	VSD					
55	JL	3277884A	VSD		X			
53	JP	32.783	VSD					
54	JL	32.424	VSD					
55	JQC	33.763	VSD					
56	JC	2985803K	VSD					
57	KGS	22.632	VSD	X				
58	LMM	3312072D	VSD					
59	LSFD	23.886	VSD					
60	LMSG	23.914	OSD				23/7/1997	
61	LE	6.059	VSD					
62	LP	23.131	OSD				15/3/1998	
63	LBS	3319670B	VSD					
64	LLS	26.100	VSD					Câncer Primário Metacrônico
65	LAP	2989890K	VSD					
66	MEM	33.982	VSD					
67	MFM	17.631	VSD					
68	MMC	3307506D	VSD					
69	MABA	26.150	VSD					Câncer Primário Metacrônico
70	MAC	3344097I	VSD					
71	MAS	23.986	VSD					
72	MAS	3322959E	VSD	X				
73	MGN	31.523	VSD					
74	MCRCP	22.927	VSD					
75	MCLN	32.080	VSD					
76	MCOA	13441284D	VSD			X		
77	MPSF	23.558	VSD					
78	MFL	3261021B	VSD					
79	MLLD	33.862	VSD					
80	MSSP	23.706	VSD					Câncer Primário Metacrônico
81	MDPC	13.250	VCD			X		

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
82	MD	24.306	VSD					
83	MEGMS	22.909	VSD					
84	MFPMC	6.635	VSD			X		
85	MGG	2987631B	OCD			X	10/12/2001	
86	MHAG	26.734	VSD					
87	MHPSL	33.570	VSD					
88	MIBMC	33.634	VSD					Câncer Primário Metacrônico
89	MJJS	2969146E	VSD					
90	MJAF	23.095	OCD			X	22/6/1993	
91	MLLD	33.862	VSD					
92	MLS	3347342B	VSD					
93	MMAB	33.431	VSD					
94	MOBB	22.936	VSD					
95	MPM	26.254	VSD					
96	MRB	2882347D	VSD					
97	MSN	3336960G	VCD			X		
98	MSRM	20.701	VSD					
99	MTCR	23.993	VSD					
100	MVM	525797G	VSD					
101	MTNC	3375600G	VSD					
102	MO	2423352J	VSD					
103	MJ	22.932	VSD					
104	MCSP	13437754B	VSD					
105	MAI	26.823	VSD					
106	MA	22.581	VSD	X				Câncer Primário Metacrônico
107	MISE	3313953A	VSD					
108	NNN	26.886	VCD		X	X		Câncer Primário Metacrônico
109	OTA	27.043	VSD					
110	OMTMN	26.612	OCD	X		X	20/1/2004	
111	PTRL	31.128	VSD					
112	RTW	33.296	VSD					
113	RMBJ	21.705	VSD					
114	RMF	21.249	VSD					
115	RFHS	26.339	OCD	X		X	23/4/1999	Metástase na Mama Oposta
116	RCO	33.470	VSD					
117	SRDAS	32.414	VSD					
118	SHD	33.478	VSD					
119	SAM	31.294	VSD	X				
120	SOCS	33.529	VCD			X		
121	SMGB	23.866	VSD					
122	SSA	2203288C	VSD					
123	TMC	34.785	VSD					
124	TML	26.594	OCD			X	12/7/2000	

Caso	Paciente	R.G.	Estado Atual	R.L.	R.R.	M.D.	Data Óbito	Evento na Mama Oposta
125	TSS	3339687B	VSD					
126	TMC	3329827G	VSD					
127	TAN	2900433C	VSD					
128	TCM	23.462	VSD					
129	TCM	13.665	VSD					Câncer Primário Metacrônico
130	TD	32.443	VSD					
131	TJP	31.738	VSD					
132	VMAB	31.289	VSD					
133	VMM	32.050	VSD					
134	YDF	23.376	VSD					
135	ZOMC	23.546	OSD					

(R.G.: registro geral; V.S.D.: vida sem doença; V.C.D.: vida com doença; O.C.D.: óbito com doença; O.S.D.: óbito sem doença; R.L.: recidiva local; R.R.: recidiva regional; M.D.: metástase a distância).

8.2. Métodos

8.2.1. Grau histológico

A distribuição do grau histológico pode ser considerada equivalente para os dois grupos de pacientes, o teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 2,291$ com $p=0,318$ (tabela 33).

Tabela 33 – Distribuição do grau histológico pelo grupos.

Grau Histológico	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
I	24 (22,2%)	23 (17,0%)	47 (19,3%)
II	50 (45,4%)	66 (48,9%)	116 (47,3%)
III	35 (32,4%)	46 (34,1%)	81 (33,4%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

8.2.2. Tipo de cirurgia do tumor primário

Foi significativa a associação entre o grupo e a cirurgia empregada (tabela 34). O teste de associação teve estatística igual a $\chi^2 = 33,665$ com $p < 0,001$. Entretanto, se considerar o tipo de cirurgia (conservadora ou radical), as distribuições dos grupos se equivalem (tabela 35).

Tabela 34 – Distribuição dos procedimentos cirúrgicos nos grupos.

Cirurgia	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
QUAD + AX	69 (63,9%)	73 (54,1%)	142 (58,4%)
QUAPS + AX	8 (7,5%)	21 (15,6%)	29 (11,9%)
MR + REC	21 (18,5%)	7 (5,2%)	28 (11,2%)
MSC + P	5 (4,6%)	30 (22,2%)	35 (14,5%)
MSC + REC	5 (4,6%)	0 (0,0%)	5 (2,0%)
MR + P	1 (0,9%)	4 (3,0%)	5 (2,0%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	244 (100%)

(**QUAD + AX**: Quadrantectomia mais esvaziamento axilar; **QUAPS + AX**: Quadrantectomia periareolar com preservação de pele mais esvaziamento axilar; **MR + REC**: Mastectomia radical seguida por reconstrução imediata com retalho miocutâneo abdominal; **MSC + P**: Mastectomia com preservação de pele seguida por reconstrução por implante; **MSC + REC**: Mastectomia com preservação de pele seguida por reconstrução com retalho miocutâneo abdominal; **MR + P**: Mastectomia com reconstrução por implante)

Tabela 35 – Distribuição do tipo de cirurgia nos grupos.

Tipo de Cirurgia	Grupo Estudo	Grupo Controle	Total
Conservadora	77 (71,3%)	94 (69,6%)	171 (70,4%)
Radical	32 (28,7%)	41 (30,4%)	73 (29,6%)
Total	109 (100%)	135 (100%)	243 (100%)

8.3. Características das pacientes diagnosticadas com câncer de mama metastático

Três pacientes do grupo estudo, e uma do grupo controle foram diagnosticadas com metástase por câncer de mama, e encontram-se enumeradas na tabela 36.

Tabela 36 – Característica das pacientes diagnosticadas com câncer metastático da mama oposta.

		Antec. Familiar	Estádio	RE	HER 2/neu	Focos	QT	TMX	Ocorrência
Grupo 1	Caso 1	ausente	I	positivo	positivo	1	não	sim	72º mês
	Caso 2	ausente	IIA	positivo	N.A.	1	sim	sim	16º mês
	Caso 3	ausente	I	positivo	N.A.	1	sim	sim	160º mês
Grupo 2	Caso 1	presente	IIIA	positivo	negativo	> 5	sim	sim	42º mês

(*Antec.:* antecedente; *R.E.:* receptor de estrógeno; *QT:* submetida a quimioterapia adjuvante; *TMX:* submetida a hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno).

Tabela 38 – Distribuição do tipo histológico das lesões malignas e benignas do tumor primário ipsolateral e do contralateral metastático.

		Tumor Primário (histologia)	Tumor Contralateral (histologia)
Grupo 1	Caso 1	CDI + LNP	CDI
	Caso 2	CDI + CDIS + LNP + LPSA	CDI
	Caso 3	CDI + LNP	CDI
Grupo 2	Caso 1	CDI + LNP	CDI

(C.D.I.: carcinoma ductal invasivo; C.D.I.S.: carcinoma ductal in situ; L.N.P.: lesões não proliferativas; L.P.S.A.: lesões proliferativas sem atipias).

REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akcaay MN. Metastatic disease in the breast. *Breast*. 2002;11:526-8.

Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Urdaneta LF, Scott DH. Factors influencing survival in bilateral breast cancer. *J Surg Oncol*. 1981;16:343-8.

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.

Alvarenga M. Carcinomas, alterações proliferativas e não proliferativas da mama contralateral em mulheres com as mesmas lesões simultâneas da mama ipsolateral [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas; 1996.

Awad AT, El-Husseini G, Anwar M, Abu-Nasr A, Anwar AA, Sakr M. Bilateral primary breast cancers: a clinicopathological study of the second primary. *Int Surg*. 1996;81:57-60.

Baasch M, Nielsen SF, Engholm G, Lund K. Breast cancer incidence subsequent to surgical reduction of the female breast. *Br J Cancer*. 1996;73:961-3.

Baker RR, Kuhajda FP. The clinical management of a normal contralateral breast in patients with lobular breast cancer. *Ann Surg.* 1989;210:444-7.

Basco VE, Coldman AJ, Elwood JM, Young ME. Radiation dose and second breast cancer. *Br J Cancer.* 1985;52:319-25.

Bender HG, Benedet JL, Jones III HW, Pecorelli S, Ngan HYS. Cancer of the Breast. In: Benedet JL et al. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines Committee. 2th ed. Vancouver (Canada): Elsevier. 2003;143-4.

Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1992;136:937-948.

Bernsterin JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1992;136:925-36.

Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11:359-77.

Bloom ND, Daluvoy RV, Ceccarelli F, Degenshein GA. Bilateral mammary carcinoma; immunologic implications. *N Y State J Med.* 1980;80:908-10.

Boice Jr. JD, Friis S, McLaughlin JK, Møller L, Blot WJ, Fraumeni JF, Olsen JH. Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes and Control*. 1997;8:253-8.

Boice Jr. JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Méd*. 1992;326:781-5.

Boice Jr. JD, Persson I, Brinton LA, Hober M, McLaughlin JK, Blot WJ, Fraumeni Jr. JF, Nyrén O. Breast cancer following breast reduction surgery in Sweden. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106:755-62.

Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer. 2002;171-180.

Brinton LA, Malone KE, Coates RJ, et al. Breast enlargement and reduction: results from a breast cancer case-control study. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97:269-75.

Broët P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, Pouillart P, Asselain B. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol*. 1995;13:1578-83.

Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA 1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-72.

Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E. A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:1674-81.

Chang E, Johnson N, Webber B, Booth J, Rahhal D, Gannett D, Johnson W, Franzini D, Zegzula H. Bilateral reduction mammoplasty in combination with lumpectomy for treatment of breast cancer in patients with macromastia. *Am J Surg.* 2004;187:647-51.

Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, et al. Bilateral primary breast cancer: prospective study of disease incidence. *Br J Surg.* 1984;71:711-14.

Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:855-61.

Colwell AS, Kurkreja J, Breuing KH, Lester S, Orgill DP. Occult breast carcinoma in reduction mammoplasty specimens: 14-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1984-8.

Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, Maddrn G. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;85:271-80.

Dawson LA, Chow E, Goss PE. Evolving perspectives in contralateral breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:2000-9.

Donovan AJ. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1990;70:1141-9.

Dupont WD, Page DK. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-51.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998;351:1451-67.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.

Fenig J, Arlen M, Livingstone SF, Levowitz B. The potential for carcinoma existing synchronously on a microscopic level within the second breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;131:394-6.

Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N. Five versus more than 5 years of tamoxifen for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1529-42.

Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol N^o 4). XI. Bilateral breast cancer. *Cancer*. 1984;54:3002-11.

Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod AS, Goldgar DE and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA 1-mutation carriers. *Lancet*. 1994;343:692-5.

Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES, Do H. Skin-Sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:462-6.

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:679-90.

Fraass BA, Robertson PL, Lichter AS. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:485-97.

Fracchia AA, Borgen PI. Bilateral breast cancer. *Sem Surg Oncol*. 1991;1:300-5.

Gentil F, Callia W, de Souza A, Cavalcanti S, Garcia E, Giannotti Filho O, Drauzio Varella A . Mammary carcinoma. Multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol*. 1980;14:173-193.

Georgiade GS, Reifkohl 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.

Georgiannos SN, Chin J, Goode AW, Sheaff M. Secondary neoplasms of the breast: a survey of the 20th Century. *Cancer*. 2001;92:2259-66.

Gershenwald JE, Hunt KK, Kroll SS, Ross MI, Baldwin BJ, Feig BW, Ames FC, Schusterman MA, Singletary SE. Synchronous elective contralateral mastectomy and immediate bilateral breast reconstruction in women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:529-38.

Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral Breast Cancer. *Am Surg*. 1993;59:733-5.

Hall-Craggs MA, Vaidya JS. Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumors. *Eur J Radiol*. 2002;42:52-7.

Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Flannery JT. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1983;70:797-804.

Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 1993;11:1545-52.

Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli J, Worth AJ, Ellison LG. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer*. 1984;49:79-85.

Holland R, Hendricks JHCL, Mravunac M. Mammographically occult breast cancer. *Cancer*. 1983;52:1810-3.

Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer: Associations with factors related to initial breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1988;128:309-23.

Janschek E, Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Kappel S, Wolf B, Taucher S, Rudas M, Gnant M, Jakesz R. Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;67:1-8.

Jansen DA, Murphy M, Kind GM, Sands K. Breast cancer in reduction mammoplasty: Case reports and a survey of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101:361.

Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM. Radiofrequency ablation of breast cancer. *Arch Surg*. 1999;134:1064-68.

Kesseler HJ, Grier WR, Seidman I, McIlveen SJ. Bilateral primary breast cancer. *JAMA*. 1976;236:278-80.

King RE, Terz JJ, Lawrence W Jr. Experience with opposite breast biopsy in patients with operable breast cancer. *Cancer*. 1976;37:43-5.

Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:584-89.

Lavey RS, Eby NL, Prosnitz LR. Impact of radiation therapy and/or chemotherapy on the risk for a second malignancy after breast cancer. *Cancer*. 1990;66:874-81.

Leis HP Jr. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1978;58:833-42.

Mariani L, Coradini D, Biganzoli E, Boracchi P, Marubini E, Pilotti S, Salvadori B, Silvestrini R, Veronesi U, Rilke F. Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer: a comparison of the linear Cox regression model and its artificial neural network extension. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;44:167-78.

Mascarel I, Trojani M, Coindre JM, Faucher A. The incidence of cancer in contralateral reduction mammoplasty after mastectomy and reconstruction of the removed breast. *Tumori*. 1986;72:183-6.

Mason BH, Holdaway IM, Benton NM, Benson-Cooper DM, Hadden WE, Kay RG, Auckland breast cancer study group. Detection of contralateral breast cancer by mammography in women with previous breast cancer and the impact of endocrine therapy. *N Z Med J*. 1993;106:23-5.

McCredie JA, Inch WR, Alderson M. Consecutive primary carcinoma of the breast. *Cancer*. 1975;35:1472-7.

McSweeney MB, Egan RL. Bilateral breast carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 1984;90:41-8.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: *INCA*, 2004.

Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, Goodnight JE Jr, Bold RJ. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Arch Surg.* 2004;139:988-91.

Nemecek JR, Young VL, Lopez MJ. Indications for prophylactic mastectomy. *Missouri Med.* 1993;90:136.

Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, Whitman GJ, Brown H, Buchholz TA, Lee MH, Singletary SE. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer.* 2001;91:1845-53.

Nielsen M, Christensen I, Anderson J. Contralateral cancerous breast lesions in women with clinically invasive breast carcinoma. *Cancer.* 1986;57:897-903.

Nielsen M, Thomsen JL, Primdahi S, Dyreborg J, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-age women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer.* 1987;57:814-19.

Ozmen S, Yavuzer R, Latifoglu O, Atabay K. Coincidental breast carcinoma detection in reduction mammoplasty specimens. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:1219-20.

Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: a long-term follow-up study of cancer risk. *Hum Pathol.* 1988;19:201-7.

Petit JY, Rietjens M, Contesso G, Bertin F, Gilles R. Contralateral mastoplasty for breast reconstruction: A good opportunity for glandular exploration and occult carcinomas diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:511-5.

Piato JR, Barros ACSD, Pincerato KM, Vigário AO, Pinotti JA. Acurácia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer inicial da mama tratada com quimioterapia neoadjuvante. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24:81-6.

Piato JR, Barros ACSD, Ruiz CA, Pinotti M, Ricci MD, Pinotti JA. Conduta cirúrgica em relação aos linfonodos regionais em mulheres com câncer de mama. *Rev Ginecol & Obstet.* 2003;14:126-30.

Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitorization of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23:11-6.

Pinotti JA, Teixeira LC, Keppke EM, Baroudi R, Mata S, Knobel CF, Pinotti S. Mastectomia radical com reconstrução imediata. *Ginec Obst. Brasil.* 1984;7:171-191.

Pressman PI. Selective biopsy of the opposite breast. *Cancer.* 1986;57:577-80.

Prior P, Waterhouse JAH. Incidence of bilateral tumours in a population-based series of breast cancer patients. Two approaches to an epidemiological analysis. *Br J Cancer.* 1978;37:620-34.

Prior P, Waterhouse JAH. The incidence of bilateral breast cancer: II. A proposed model for the analysis of coincidental tumours. *Br J Cancer.* 1981;43:615-22.

Ramos MLC, Carramaschi F, Tanaka MP. Simetrização da mama oposta no tratamento conservador do câncer de mama. In: Carramaschi et al. Tratamento conservador do câncer de mama: das indicações à reconstrução. Rio de Janeiro: *Editora Revinter Ltda.*, 2002:151-157.

Ricci MD, Giribela AHG, Pinotti M, Barros ACSD, Pinotti JA. Ablação do câncer inicial de mama através da radiofrequência: estado atual e perspectivas. *Rev Latinoam Mastol.* 2004;5:73-6.

Ricci MD, Giribela AHG, Pinotti M, Pinotti JA. Evolução histórica do tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Femina.* 2003;31:447-52a.

Ricci MD, Pinotti JA, Carvalho FM, Pinotti M, Giribela AHG. Influência da preservação de pele em cirúrgica conservadora por câncer de mama sobre taxas de recorrência local e a distância. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25:403-9b.

Ricci MD, Pinotti JA, Pinotti M, Giribela AHG. Experiência inicial da ablação por radiofrequência guiada por ultra-som nos tumores de mama. *Rev Bras Ultra-sonografia Médica.* 2003;1:214-7c.

Ricci MD, Pinotti M, Giribela AHG, Munhoz AM, Duarte GG. A mastectomia glandular como alternativa no câncer inicial e profilaxia contralateral. In: Pinotti JA. Câncer de Mama Inicial. São Paulo: *Fundo Editorial BYC.* 2003:139-49d.

Ricci MD, Pinotti M, Giribela AHG, Pinotti JA. Novas perspectivas minimamente invasivas no tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Rev Bras Mastol.* 2003;13:133-6e.

Ringberg A, Palmer B, Linell F. The contralateral breast at reconstructive surgery after breast cancer operation. A histopathological study. *Breast Cancer Res Treat.* 1982;2:151-61.

Robinson E, Rennert G, Rennert HS, Neugut A. Survival of first and second primary breast cancer. *Cancer.* 1993;71:172-6.

Rocheferdiere A de la, Asselain B, Scholl S, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: A retrospective review of 149 cases. *In j Radiat Oncol.* 1994;30:35-41.

Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1 N0 M0) and stage II (T1 N1 M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery.* 1989;106:904-10.

Rosselli Del Turco M, Ciatto S, Perigli G, Borrelli D, Carcangiu ML, Santucci M. Bilateral cancer of the breast. *Tumori.* 1982;68(2):155-60.

Roubidoux MA, Helvie MA, Lai NE, Paramagul C. Bilateral breast cancer: early detection with mammography. *Radiology.* 1995;196:427-31.

Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer.* 2003;89:840-6.

Sacchini V, Luini A, Tana S, Lozza I, Galimberti V, Merson M, Agresti R, Veronesi P, Greco M. Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer.* 1991;27:1935-41.

Safal M, Lower EE, Hasselgren PO, Hungness ES, Gazder P, Aron B, Shaughnessy EA, Yassin R. Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72:195-201.

Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landsverk J. The Sooner the Better: A study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psychiatry*. 1985;141:40-6.

Schnitt SJ, Morrow M. Lobular carcinoma in situ: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol*. 1999;16:209-23.

Singletary SE, Fornage BD, Sneige N, Ross MI. Radiofrequency ablation of early-stage invasive breast tumors: an overview. *Cancer J*. 2002;8:177-80.

Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994;178:390-6.

Singletary SE. Minimally invasive techniques in breast cancer treatment. *Seminars Surg Oncol*. 2001;20:246-50.

Skorafas GH, Tsiotou AG. Prophylactic mastectomy; evolving perspectives. *Eur J Cancer*. 2000;36:567-78.

Smith BL, Bertagnolli M, Klein BB, Batter S, Chang M, Douville LM, Eberlein TJ. Evaluation of the contralateral breast. The role of biopsy at the time of treatment of primary breast cancer. *Ann Surg*. 1992;216:17-21.

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 Reconst Surg*. 1984;56:619-26.

Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer*. 1986;54:483-92.

Tang CL, Brown MH, Levine R, Sloan M, Chong N, Holowaty E. Breast cancer found at the time of breast reduction. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103:1682-6.

Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003.

Torralba J, Grases PJ, Úbeda B. Metástasis in las mamas. In: Fernández-Cid A. Mastología. 2ª edición. Barcelona (España): Masson S.A. 2000;773-7.

Torralba J, Salas F, Feu J, López Marin L, Tresserra F, Fernandez-Cid A. Carcinoma mamário primário oculto. In: Fernández-Cid A. Mastología. 2ª edición. Barcelona (España): Masson S.A. 2000;733.

Torres LFB, Noronha L, Fernandes L, Telles JEQ, Collaço LM, Loyola O, Graf R, Diniz AZ, Beira S. Incidência da doença fibrocística em 516 mamoplastias reparadoras. *Rev Bras Ginec Obstet*. 1995;17:391-8.

Urban JA, Papachristou D, Taylor J. Bilateral breast cancer: biopsy of the opposite breast. *Cancer*. 1977;40:1968-73.

Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, Ivaldi G, Tosi G, Ciocca M, Tosoni A, De Lucia F. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer*. 2001;37:2178-83.

Wanebo HJ, Senofsky GM, Fechner RE, Kaiser D, Lynn S, Paradies J. Bilateral breast cancer. Risk reduction by contralateral biopsy. *Ann Surg*. 1985;201:667-77.

Weber BK, Heise H, Neifeld JP, Cost J. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in situ breast carcinoma. *Cancer*. 1981;47:2928-32.

Weber BL. Susceptibility genes for breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1523-4.

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.

APÉNDICE

Apêndice 1

Classificação Histológica - padronizada de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (2002).

1. Carcinomas Invasivos

- Carcinoma ductal invasivo
- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme invasivo
- Carcinoma medular
- Carcinomas produtores de mucina (colóide ou mucinoso)
- Tumor neuroendócrino
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma apócrino
- Carcinoma metaplástico
- Carcinoma secretório
- Carcinoma adenóide cístico
- Carcinoma inflamatório
- Carcinoma espinocelular

2. Lesões Precursoras

- Neoplasia lobular (carcinoma lobular in situ, hiperplasia lobular atípica)
- Lesões proliferativas intraductais (carcinoma ductal in situ)
- Carcinoma microinvasivo
- Neoplasias papilares intraductais

Apêndice 2

Gradação Histológica – segundo esquema proposto por Nottingham para câncer de mama.

Sumário do Método de Gradação Histológica de Nottingham

Fator	Nº pontos
Formação de túbulos	
> 75% do tumor	1
10 a 75% do tumor	2
< 10% do tumor	3
Pleomorfismo nuclear	
pequeno	1
moderado	2
acentuado	3
Contagem mitótica por 10 campos em grande aumento	1 – 3

A análise de cada um dos três fatores é somada, resultando na contagem final que é alocada no respectivo grau histológico.

3 – 5 pontos	Grau histológico I
6 – 7 pontos	Grau histológico II
8 – 9 pontos	Grau histológico III

Apêndice 3

Classificação Histológica de Lesões Não Malignas – segundo critérios de Dupont, Paget, e Rogers (Dupont, Page, 1985; Paget et al., 1988).

1. Lesões Não Proliferativas

- Cistos
- Metaplasia Apócrina
- Hiperplasia Ductal Típica
- Ectasia Ductal
- Fibroesclerose
- Fibroadenose

2. Lesões Proliferativas Sem Atipias

- Hiperplasia Epitelial Florida
- Papiloma Intraductal
- Adenose Esclerosante
- Cicatriz Radiada
- Fibroadenoma

3. Hiperplasia Atípica

- Hiperplasia Ductal Atípica
- Hiperplasia Lobular Atípica (Neoplasia Lobular)

Apêndice 4

Estadiamento – de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

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

Apêndice 5

Estadiamento – de acordo com a classificação TNM

Tumor Primário

Tx	Tumor primário não pôde ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (ductal ou lobular), Doença de Paget sem tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão T1a - ≤ 0.5 cm T1b - > 0.5 cm, e ≤ 1.0 cm T1c - > 1.0 cm e ≤ 2.0 cm
T2	Tumor > 2.0 cm e < 5.0 cm na maior dimensão
T3	Tumor > 5.0 cm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta a parede torácica ou a pele T4a – extensão a parede torácica T4b – edema (<i>peau d'orange</i>) ou ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites confinados a mama ipsolateral. T4c – extensão a pele e parede torácica (T4a e T4b) T4d – carcinoma inflamatório

Linfonodos Regionais

Nx	Linfonodos regionais não puderam ser analisados.
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais.
N1	Metástase móveis nos linfonodos axilares ipsolaterais.
N2	Metástase nos linfonodos ipsolaterais fixados entre si, ou a outras estruturas.
N3	Metástase em linfonodos da cadeia mamária interna ipsolateral.

Metástase a Distância

Mx	Metástase a distância não puderam ser analisadas.
M0	Sem evidência de metástase a distância
M1	Metástase a distância (inclue metástase nos linfonodos supraclaviculares)
