

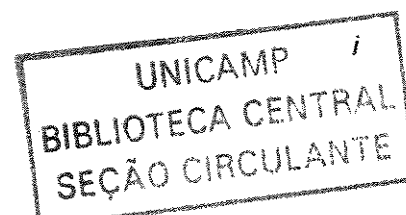
RENATO ZOCCHIO TORRESAN

**AVALIAÇÃO DO TECIDO GLANDULAR MAMÁRIO
RESIDUAL EM MASTECTOMIAS COM
PRESERVAÇÃO DE PELE**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

**UNICAMP
2005**



RENATO ZOCCHIO TORRESAN

**AVALIAÇÃO DO TECIDO GLANDULAR MAMÁRIO
RESIDUAL EM MASTECTOMIAS COM
PRESERVAÇÃO DE PELE**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA

**UNICAMP
2005**

UNIDADE	132
Nº CHAMADA	T/UNICAMP T636a
V	EX
TOMBO BC/	62951
PROC.	16.86.03
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	31-03-05
Nº CPD	

Bibid 348430

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T636a

Torresan, Renato Zocchio

Avaliação do tecido glandular mamário residual em mastectomias com preservação de pele / Renato Zocchio Torresan. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores : César Cabello dos Santos, Marcelo Alvarenga

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mamas - Câncer. 2. Mastectomia. 3. Pele. I. César Cabello dos Santos. II. Marcelo Alvarenga. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. VI. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: RENATO ZOCCHIO TORRESAN

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Co-Orientador: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 18/02/2005

Dedico este trabalho...

*À minha esposa Mariana,
pelos momentos de carinho, compreensão
e estímulo, sempre presentes.*

*Aos meus pais, Léo e Nilza,
pela formação pessoal e profissional
que me proporcionaram.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, amigo, companheiro e mestre, sinceramente, muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarenga pelo exemplo de dedicação minuciosa ao seu trabalho, pelo interesse e estímulo a esta pesquisa.

Ao Dr. Hélio Okamura, por seu trabalho determinado e persistente, fundamental no desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Henrique Brenelli, pela amizade, estímulo e orientação pessoal e profissional sempre presentes.

Ao Prof. Dr. José Antônio Simões e Prof. Dr. Júlio César Teixeira pelas críticas construtivas, ensinamentos e colaboração na conclusão deste trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Sophie Françoise M. Derchain, por conseguir despertar em seus alunos o estímulo à pesquisa e pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica.

À sra. Gislaine Carvasan, pelo interesse e pela boa vontade em transformar nosso raciocínio clínico em dados concretos.

Aos médicos residentes, professores e amigos da Área de Oncologia do CAISM e da ASTEC, pelo apoio e ajuda nas diversas fases desta pesquisa.

Por fim, às mulheres portadoras de câncer de mama, pacientes do CAISM, pela colaboração direta, entendimento e fundamental apoio à pesquisa, sem as quais não seria possível a realização deste estudo.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução.....	13
2. Objetivos.....	30
2.1. Objetivos	30
3. Sujeitos e Métodos.....	32
3.1. DESENHO DO ESTUDO	32
3.2. TAMANHO DA AMOSTRA	32
3.3. SELEÇÃO DE SUJEITOS	33
3.3.1. Critérios de inclusão	33
3.3.2. Critérios de exclusão	33
3.4. TÉCNICAS CIRÚRGICAS E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	34
3.4.1. Técnica-padrão da mastectomia com preservação de pele.....	34
3.4.2. Técnica da mastectomia com preservação de pele utilizada no projeto de pesquisa ..	36
3.4.3. Avaliação histológica	37
3.5. VARIÁVEIS	41
3.5.1. Variável Independente	41
3.5.2. Variáveis Dependentes	41
3.5.3. Variáveis Categóricas.....	42
3.6. COLETA DE DADOS	44
3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	45
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	46
4. Publicação	47
ABSTRACT	48
5. Conclusões.....	69
6. Referências Bibliográficas.....	70
7. Bibliografia de Normatizações	78
8. Anexos.....	79
8.1. Anexo 1 – CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	79
8.2. ANEXO 2 - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO – PESQUISA.....	80
8.3. ANEXO 3 – ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE MAMA	81
8.4. ANEXO 4 - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
8.5. ANEXO 5 - FICHA PRÉ-OPERATÓRIA	84
8.6. ANEXO 6 - FICHA DE AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	85
8.7. ANEXO 7 – DESCRIÇÃO DOS CASOS COM PELE COMPROMETIDA	87

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CAM	Complexo aréolo-mamilar
cm	Centímetro(s)
CIE	Componente intraductal extenso
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
DTG	Departamento de Tocoginecologia
Ec	Estádio clínico
Ep	Estádio patológico
IC 95%	Intervalo de confiança com amplitude de 95% (1 - α)
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilograma(s)
Kg/m²	Quilograma (s) por metro(s) quadrado(s)
m²	Metro(s) quadrado(s)
mm	Milímetro(s)
MPP	Mastectomia com preservação de pele
MR	Mastectomia radical
MRM	Mastectomia radical modificada por Pattey

MRM	Mastectomia radical modificada por Pattey
MT	Mastectomia total
MT + NI	Mastectomia total com linfadenectomia axilar nível I
n	Tamanho amostral
PubMed	Sistema informatizado de busca de trabalhos científicos na área médica, indexados no banco de dados " <i>Medline</i> "
p-valor	Probabilidade – significância estatística
RI	Reconstrução mamária imediata
RL	Recorrência local
ROC	<i>"Receiver operator characteristic"</i> – curva estatística que expressa relação entre sensibilidade e especificidade
SSM	<i>"Skin-sparing mastectomy"</i> , mastectomia com preservação de pele
TRAM	<i>"Transverse rectus abdominis musculocutaneous flap"</i> , retalho músculo-cutâneo transverso dos retos abdominais
UICC	União Internacional de Combate ao Câncer
UDTL	Unidade ducto terminal lobular
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
°C	Grau Celsius – medida de temperatura
%	Porcentagem
<	Menor que
≤	Menor ou igual
>	Maior que
=	Igual a

Resumo

OBJETIVOS: Determinar a prevalência e a quantidade de tecido glandular mamário residual, assim como a prevalência e o tipo de alterações epiteliais proliferativas no retalho cutâneo em mulheres que foram submetidas à mastectomia com preservação de pele. **SUJEITOS E MÉTODO:** Foi realizado um estudo clínico e descritivo com 42 pacientes portadoras de carcinoma de mama, estádios 0, I, II e III, e candidatas a tratamento cirúrgico com mastectomia seguida de reconstrução mamária imediata, atendidas no Ambulatório de Oncologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de junho de 2003 a janeiro de 2004. Antes da cirurgia foram desenhadas duas linhas na pele da mama, representando as incisões da mastectomia com preservação de pele e da mastectomia convencional. As cirurgias foram realizadas pela menor incisão e, imediatamente após, o retalho cutâneo que permaneceria depois da mastectomia com preservação de pele foi retirado e as cirurgias prosseguiram com a reconstrução mamária imediata. Para cada retalho de pele foram mensuradas as espessuras e preparadas 80 lâminas, coradas pelo método de

hematoxilina-eosina para análise por microscopia óptica. Na análise histológica o tecido glandular mamário foi identificado pela presença e quantidade de unidades ducto-terminais lobulares (UDTL), e as alterações proliferativas foram descritas, quando presentes. Para verificar a associação entre as variáveis: presença ou ausência de UDTL, alteração epitelial proliferativa e espessura do retalho cutâneo com idade, índice de massa corpórea, estado menopausal, estadiamento clínico e patológico, volume da mama, densidade mamográfica, quimioterapia neo-adjuvante, tipo de cirurgia e presença de componente intraductal extenso, utilizou-se o teste exato de Fisher, considerando-se diferença estatística significativa com $p\text{-valor} = 0,05$. A espessura da pele foi estudada como variável contínua através de curva ROC (*receiver operator characteristic*). **RESULTADOS:** A prevalência de tecido glandular mamário residual foi de 59% (25 / 42) e, entre as variáveis estudadas, somente a espessura do retalho cutâneo > 5mm associou-se significativamente com a presença de UDTL. Em 10% (4 / 42) das pacientes foi encontrada como alteração epitelial proliferativa, neoplasia residual na pele, que se associou à espessura > 5mm e também à presença de UDTL. A curva ROC mostrou que conforme a espessura do retalho cutâneo diminui, menor é a probabilidade de existir UDTL no retalho de pele. **CONCLUSÕES:** Em mais da metade das mulheres submetidas à mastectomia com preservação de pele, existiu tecido glandular mamário residual e em 10% delas encontrou-se neoplasia residual no retalho cutâneo. A presença de tecido glandular mamário e de neoplasia residual, aumentaram e foram significativamente maiores quanto maior a espessura do retalho cutâneo.

Summary

OBJECTIVES: To evaluate the prevalence and amount of residual glandular breast tissue and describe the epithelial proliferative findings of skin flap in women underwent skin-sparing mastectomy. **PATIENTS AND METHODS:** Forty-two breast cancer patients, stage 0, I, II e III, underwent skin-sparing mastectomy from June 2003 to January 2004 at the Women's Integral Healthcare Center of the State University of Campinas. Before surgery, two lines on the breast skin were drawn representing skin-sparing mastectomy and conventional mastectomy incisions. After skin-sparing mastectomy, the cutaneous envelope was removed and the surgeries were proceeded with immediate breast reconstruction. For each skin flap, minimum and maximum thickness were measured and 80 glass slides were prepared, stained in hematoxylin-eosin, and examined under an optical microscope. The presence and number of terminal duct-lobular units (TDLU) were histologically evaluated. Epithelial proliferative findings of TDLU or skin were described. The Fisher' exact test was used to evaluate the association between parameters, such as the presence or absence of terminal duct-lobular units, residual tumor, thickness of the skin flap and age, body mass index, menopausal status, clinical and pathologic staging, breast volume, mammographic density, neoadjuvant chemotherapy, type of surgery and presence of extensive intraductal component. A statistically significant difference was obtained at $p\text{-value} = 0.05$. To evaluate skin thickness as a continuous parameter, a ROC (*receiver operator characteristic*) curve was

constructed for each thickness, establishing 5 mm as the cut-off for skin thickness. **RESULTS:** The prevalence of residual breast tissue was 59% (25/42) and the presence of TDLU was significantly associated with skin flaps thicker than 5mm. In four of the patients residual tumor in the skin flap was found, which was associated with skin flaps thickness > 5mm and the presence of TDLU. The ROC curve showed that as skin flaps reduce in thickness, the presence TDLU also decrease. **CONCLUSIONS:** In the current study, we found a high prevalence of glandular breast tissue in the skin flap and residual disease in 10% of them. Skin flaps thicker than 5mm were significantly associated with the presence of TDLU, as well as a greater number of TDLU and residual disease.

1. Introdução

Atualmente o carcinoma de mama representa uma preocupação crescente em todo o mundo. Estimativas apontam para mais de 1.100.000 casos diagnosticados a cada ano, sendo que cerca de 35% destas mulheres morrerão como consequência da doença. Apesar de sua frequência ser variável geograficamente, estatísticas mostram aumento das taxas de incidência tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No Brasil é a segunda causa de câncer entre as mulheres e as expectativas para o ano de 2003 apontavam 41.610 casos novos. Para 2005 esperam-se 49.470 novos diagnósticos, o que representa um aumento de 18% nas estimativas oficiais nos últimos dois anos (GLOBOCAN 2002; INCA, 2003; 2005).

Um dos grandes objetivos do tratamento atual do carcinoma de mama é a obtenção de taxas de cura ou controle da doença ao menos equivalentes aos tratamentos clássicos, mas com procedimentos cirúrgicos menos mutilantes e com menor morbidade, que diminuem consequentemente os traumas físico e psicológico para as pacientes (FERSIS et al., 2004).

A história do tratamento do carcinoma de mama tem como um de seus grandes marcos o desenvolvimento, a partir da década de 1970, das técnicas cirúrgicas conservadoras da mama, como a quadrantectomia ou tumorectomia seguidas da radioterapia. As taxas de recidivas locais em mulheres submetidas ao tratamento conservador, após 20 anos de seguimento, variaram de 8 a 14% e as curvas de sobrevida global não mostraram diferenças significativas em relação ao tratamento radical, com mastectomias (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002).

Na década de 1990, desenvolveu-se o tratamento conservador da axila, onde através da detecção intra-operatória e análise cito e/ou histológica do primeiro linfonodo que recebe a drenagem da região do tumor primário, chamado de linfonodo sentinela, é possível predizer, em mais de 95% dos casos, o estado de acometimento neoplásico dos demais linfonodos axilares. Uma vez que este esteja livre de metástase, a linfadenectomia axilar pode ser dispensada, diminuindo conseqüentemente, a morbidade relacionada ao procedimento (GIULIANO et al. , 1997; VERONESI et al, 1997).

Contudo, apesar da consolidação do tratamento conservador da mama e axila para os estádios iniciais da doença, as indicações de mastectomia ainda estão presentes em diversas situações, entre elas: tumores maiores que 3,0cm, doença localmente avançada, pacientes com mamas de volume muito pequeno ou com contra-indicações clínicas para a radioterapia, tratamento de recidivas locais, carcinoma *in situ* extenso, tumores multicêntricos ou multifocais e para

pacientes de alto risco para desenvolver carcinoma mamário e que fazem opção pela conduta cirúrgica (BLAND & COPELAND, 1994; CATALIOTTI, 2002).

A técnica clássica de mastectomia também foi modificada ao longo do tempo, tornando-se mais conservadora e mais adequada para a abordagem de algumas das situações supracitadas, onde a radicalidade cirúrgica não é considerada o ponto fundamental do tratamento. Para estas mulheres, na maioria das vezes, a mastectomia radical ou a total não trazem benefícios em relação às técnicas mais conservadoras como a glandular ou subcutânea, descrita inicialmente para doenças benignas, assim como a mastectomia profilática ou redutora de riscos e a mastectomia com preservação de pele (MPP), descrita para os tumores iniciais de mama (FREEMAN, 1962; LEIS, 1971; TOTH & LAPPERT, 1991). Todas estas técnicas de mastectomia têm em comum a preservação de grande parte do envelope cutâneo, e apesar de algumas características particulares, sua associação com as diversas modalidades de reconstrução mamária imediata (RI) permitem resultados cosméticos superiores àqueles obtidos após as mastectomias convencionais (LOSKEN, 2002; GERBER, 2003). Neste contexto, a reconstrução mamária exerce importante papel, restabelecendo a imagem corporal e melhorando objetivamente a qualidade de vida das pacientes mastectomizadas (WILIKINS et al., 2000).

Uma destas técnicas conservadoras, a mastectomia com preservação de pele (MPP), denominada *skin-sparing mastectomy*, está diretamente

relacionada à RI e foi introduzida pela primeira vez em 1991, para o tratamento de tumores iniciais da mama. Esta técnica corresponde à mastectomia total ou radical, com o mínimo de ressecção de pele possível, sendo que a área de pele ressecada deve incluir o complexo aréolo-papilar e a cicatriz da biópsia prévia (se existente). A incisão cirúrgica deve permitir também, o acesso para a dissecação axilar, se necessário (TOTH & LAPPERT, 1991).

O tipo de incisão para a realização da MPP varia segundo o formato e volume da mama. As incisões mais comuns são: (a) peri-areolar, (b) forma de pequena elipse ao redor do complexo aréolo-papilar, (c) peri-areolar com prolongamento linear em direção à axila e (d) obedecendo a incisão em “T” invertido, análoga aos casos de mamoplastia redutora (TOTH & LAPPERT, 1991; CARLSON et al., 1997; SIMMONS et al, 1999; SIMMONS, 2000).

Independente do tipo de incisão na MPP, a dissecação cirúrgica deve compreender toda a glândula mamária e seus limites, ou seja, superiormente, a fáscia subclavicular do músculo peitoral maior; medialmente, a borda lateral do esterno; lateralmente, o músculo grande dorsal e inferiormente, a inserção dos músculos reto abdominais (CATALIOTTI, 2002). Classicamente, a espessura do retalho cutâneo na mastectomia deve ser de 7mm a 8mm, o que assegura vascularização adequada, podendo variar com a compleição e massa corpórea da paciente (BLAND & COPELAND, 1994). Nos casos da MPP, os autores referem que a espessura do retalho deve ser de 2mm a 3mm nas pacientes magras e 5mm a 10mm nas pacientes com sobrepeso ou obesas e que, quando necessário, a axila deve ser abordada por uma outra incisão, separada, na prega axilar (CARLSON, 1996a; GAGKA, MAIWALD, BOHMERT,

1998; JARRET, 1998; TOTH, FOLEY, CALABRIA, 1999; STRADLING et al., 2001).

Alguns autores que compararam objetivamente o resultado cosmético da MPP com RI com aquele atingido com as mastectomias convencionais seguidas de RI e com cirurgias conservadoras, consideraram melhores os aspectos finais da MPP com RI, principalmente quando são utilizados os retalhos autólogos, como o músculo-cutâneo dos retos abdominais, denominado *TRAM flap* (KROLL, 1997; LOSKEN, 2002, GERBER, 2003). A manutenção de grande parte da pele íntegra, também favorece a utilização de outras técnicas de reconstrução mamária, como expansores e próteses, o que frequentemente é inviável quando não há quantidade suficiente de pele para o fechamento. A preservação de todo o envelope cutâneo, assim como do sulco inframamário possibilita melhor forma, contorno e simetria do que nos casos onde a pele é retirada. Além disto, quando utilizam-se os tecidos autólogos para a reconstrução da neo-mama, a área cutânea da região doadora que fica exposta tem características diferentes da pele nativa da mama, como textura e coloração e portanto, quanto menor a ressecção da pele original, menor também será esta área cutânea diferente exposta na mama reconstruída e melhor o resultado cosmético (SINGLETERY, 1996; CARLSON et al., 1997; CARLSON, 1998a; GAGKA, MAIWALD, BOHMERT, 1998; TOTH, FOLEY, CALABRIA, 1999).

Quando comparada à mastectomia convencional com RI, a MPP com RI leva a menor necessidade de intervenções e simetrizações da mama oposta,

independente da técnica de reconstrução utilizada. Em um estudo com 705 mulheres submetidas à mastectomia unilateral com RI (implantes, TRAM e retalho músculo-cutâneo do grande dorsal com prótese), sendo 205 mastectomia convencionais e 500 MPP, a necessidade de simetrizações contralaterais ocorreu em 34% no grupo da mastectomia convencional e em 17% no grupo das MPP, sendo este resultado significativo. O mesmo autor mostra que quando a reconstrução é realizada com tecido autólogo, principalmente com TRAM, as taxas de simetrizações contralaterais também são menores do que quando utilizados implantes (LOSKEN et al., 2002).

Independente do tipo de incisão ou de reconstrução mamária utilizada, existem 2 importantes aspectos relacionados à MPP: a viabilidade da pele residual e a eficácia oncológica da técnica.

Para estudar a viabilidade da pele, a espessura e o plano de dissecação entre a pele e o tecido glandular mamário devem ser considerados. Em relação à eficácia oncológica, são importantes as taxas de recidivas locais (RL) e de recidiva à distância após o tratamento com MPP.

A mama é suportada pelos ligamentos suspensores ou ligamentos de Cooper, que são projeções de tecido conjuntivo-fibroso entre a pele e a camada profunda da fáscia superficial da mama (GRAY, 1988). Já foi descrito que estes ligamentos estão intimamente aderidos à pele sobrejacente e para que a glândula mamária fosse totalmente dissecada no ato operatório, uma grande área da pele seria sacrificada, ou a dissecação acarretaria em retalhos tão

delgados e desvascularizados, que a manutenção da pele seria inviável¹ (SKILES, 1892).

A glândula mamária está envolvida entre as camadas superficial e profunda da fáscia superficial da parede abdominal. Alguns autores relatam que o plano de dissecção ideal situa-se imediatamente acima da camada superior da fáscia superficial da mama (HAAGENSEN, 1986; CARLSON, 1996).

Desta maneira o tecido glandular mamário estaria separado da pele e do tecido celular subcutâneo. No entanto, em estudo sobre a incidência e importância da fáscia superficial da mama em 62 espécimes de ressecção mamária pós-mamoplastia redutora, BEER et al. (2002), demonstraram que a fáscia superficial estava ausente em 44% das peças cirúrgicas e quando estava presente e homogênea não havia tecido glandular mamário além da fáscia, mas em 42% dos casos esta era irregular, com várias ilhotas de tecido glandular em seu meio. Os autores mostram também que embora a fáscia exista, na maioria dos casos não pode ser detectada macroscopicamente e em 50% das pacientes a distância desta para a pele é menor que 1,1mm, independente de peso e IMC. Concluem que a fáscia superficial não pode servir como determinante do plano de dissecção e a distância entre ela e a pele é considerada muito pequena para dissecção de retalhos viáveis.

¹ SKILES, H., 1892 *apud* CARLSON, G.W. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: a manifestation of tumor biology or surgical conservatism. **Ann Surg Oncol**, 5:571-2, 1998.

Portanto, não existe consenso quanto ao plano de dissecação e espessura ideal do retalho cutâneo, que deveria ser fino o suficiente para deixar o mínimo de tecido mamário glandular remanescente e grosso o suficiente para permitir vascularização cutânea adequada.

Uma das maneiras de avaliar indiretamente a espessura do retalho cutâneo é através das taxas de necrose de pele que ocorrem em até 30% dos casos de MPP. A necrose está associada à técnica cirúrgica, com desvascularização excessiva durante a dissecação entre a pele e o tecido mamário (CARLSON, 1997; VERHEYDEN, 1998; MEDINA-FRANCO, 2002, HULTMAN, 2003). A avaliação intra-operatória da viabilidade dos retalhos cutâneos, efetuada clinicamente é subjetiva e sujeita a erros significativos quando comparada aos métodos que estudem objetivamente a microcirculação da pele. Já foram relatados métodos para esta avaliação, com termografia, corantes fluorescentes, laser dopplerfluxometria, porém pouco práticos (GRAHAM et al., 1983; OLIVIER et al., 2003). Recentemente, a espectrometria, tem sido investigada para este fim, onde a pele é iluminada com mesmo comprimento de onda do espectro da hemoglobina, sendo captada por um polarizador portátil, criando imagem da microcirculação da pele. Quando testado e comparado com a impressão do cirurgião na avaliação de áreas isquêmicas, este método mostrou ser significativamente melhor e com a capacidade de prever as áreas que evoluirão com necrose (OLIVIER et al, 2003).

Teoricamente, com todas as formas de mastectomia, seja a radical, radical modificada, total, subcutânea e MPP existe a possibilidade de tecido glandular residual nos limites cirúrgicos e nos retalhos cutâneos. Há um conceito implícito em inúmeros trabalhos e estudos de que se a dissecação cirúrgica não for realizada de maneira meticulosa, um excessivo volume de tecido glandular mamário ficará remanescente, aumentando o risco para as recorrências locais (CARLSON, 1997; NEWMAN et al., 1998; SLAVIN, 1998; SIMMONS et al., 1999).

A quantidade de tecido glandular remanescente após os vários tipos de mastectomia já foi estimada por alguns autores e trabalhos realizados na década de 1960, com mastectomias subcutâneas no tratamento de doenças benignas da mama mostram que esta técnica remove cerca de 85 a 95% do tecido mamário (PENNISI, 1984).

GOLDMAN E GOLDWYN (1973) realizaram mastectomias subcutâneas pelo sulco inframamário em 12 cadáveres e encontraram tecido glandular residual em 42%. Mais recentemente, estudo realizado com pacientes submetidas à mastectomia radical e mastectomia glandular, mostrou que em biópsias realizadas no retalho cutâneo de 6 regiões (sulco inframamário, para-esternal, infra-clavicular, borda anterior do músculo grande dorsal, porção baixa da axila e face interna do retalho central) após a mastectomia, existia tecido mamário remanescente em 25% das pacientes submetidas à mastectomia glandular e em 21% daquelas submetidas à mastectomia radical, mostrando equivalência em relação a remoção de tecido mamário. Neste mesmo estudo, a

quantidade de tecido mamário estimado no material destas biópsias (em média, 1,0g) representaria cerca de 0,2% do volume da glândula (BARTON et al., 1991).

CARLSON et al. (1996), retiraram a região do sulco inframamário após a MPP, realizaram estudo histológico e calcularam através de método computadorizado qual a percentagem de tecido glandular em cada um destes fragmentos, encontrando que em 54% das pacientes existia parênquima mamário, representando 0,02% da área de tecido estudado.

Em um outro estudo, foi realizada exérese de faixas de pele, de 1 cm de comprimento por 0,5 cm de largura das margens de ressecção após a MPP de 32 pacientes com carcinoma de mama inicial, com um total de 114 amostras teciduais. O estudo histológico não apontou a presença de tecido ductal mamário nas amostras coletadas (SLAVIN et al., 1998).

Apesar de dados divergentes, existem evidências de que não é possível retirar todo o tecido glandular mamário com as mastectomias e como a ressecção de pele é muito reduzida na MPP, existe, teoricamente, uma probabilidade maior de glândula residual com esta técnica, o que poderia aumentar os riscos de recorrência local do carcinoma de mama e conseqüentemente de recorrência à distância, uma vez que a RL após MPP é considerada um fator preditivo e independente para metástase (MEDINA-FRANCO et al., 2002).

A maior parte das RL após a MPP ocorrem na pele e no tecido celular subcutâneo, diferentemente das recorrências após as mastectomias convencionais, que apresentam-se em até 70% na parede torácica (SINGLETARY, 1996, NEWMAN et al., 1998). Não há consenso se estas RL ocorrem no tecido glandular mamário remanescente ou se correspondem à neoplasia residual no envelope cutâneo.

O único estudo publicado especificamente sobre o comprometimento cutâneo por neoplasia nas MPP, avaliou o espécime de mastectomia total de 30 pacientes portadores de carcinoma ductal invasor, sendo o tamanho médio do tumor de 3,0cm. Neste estudo, a projeção do tumor na pele da mama foi demarcada com tinta e círculos a cada 5mm foram desenhados a partir da primeira marcação até 5cm das margens do tumor. A pele e 5mm de tecido subcutâneo foram separadas do restante da mama e analisados em secções a cada 5mm. O comprometimento de pele por tumor ocorreu em 8 pacientes (27%), incluindo o complexo aréolo-mamilar (CAM). Excluindo-se estes últimos casos, uma vez que o CAM é retirado na MPP, foram 6 (20%) os casos considerados para a análise do estudo. Em 3 deles havia comprometimento clínico da pele, sendo considerados como extensão direta do tumor à pele e nos restantes, o envolvimento cutâneo ocorreu por via linfática. Nestas últimas, o comprometimento linfático da pele estendeu-se por até 5cm além do tumor, no entanto, em todos os casos os tumores eram maiores que 5,0cm e em 2 existiam metástases axilares. Os fatores associados ao comprometimento de pele foram tamanho do tumor (clínico e patológico), retração de pele e invasão perineural. No entanto, estas taxas de comprometimento de pele podem estar

superestimadas, pois nem todos os casos do estudo teriam indicação de MPP (HO et al., 2003).

O comportamento biológico da recorrência local após a MPP foi avaliado por alguns autores, como mostra o Quadro 1, e dentre os fatores estudados, o tipo de cirurgia – MPP – não associou-se à ocorrência de RL. A conclusão da maioria dos estudos foi que a taxas de RL foram baixas e estiveram associadas a fatores relacionados à agressividade tumoral e não à técnica cirúrgica propriamente dita. De maneira geral, quando a análise foi detalhada por estágio, os casos de carcinoma ductal *in situ* apresentaram taxas de RL ausentes ou muito pequenas (NEWMAN et al., 1998; SLAVIN, 1998; SIMMONS, et al., 1999; TOTH, FORLEY, CALABRIA, 1999; MEDINA-FRANCO et al., 2002; CARLSON et al., 2003; SPIEGEL & BUTLER, 2003; FERSIS et al., 2004). Entre estes estudos, apenas um foi desenvolvido como coorte prospectivo (NEWMAN et al, 1998), sendo que os restantes foram estudos retrospectivos. MEDINA-FRANCO et al. (2002) em suas análises, consideram a RL fator preditivo de metástase.

Quadro 1 – Fatores associados à recidiva local após MPP

Autor	Ano	Estadiamento	n	% recidivas locais	% metástas- ses e RL*	Tempo de seguimento (meses)	Fatores associados à RL
Newman	1998	0 (15%), I - II	437	6,2	39	26	ILV
Slavin	1998	0 (51%), I - II	51	2,0	(—)	45	(—)
Simmons	1999	0 (20%), I - III	77	3,9	(—)	15	ILV
Toth	1999	0 (48%), I - III	50	0	(—)	57	Ec maior
Medina-Franco	2002	I - III	176	4,5	75	73	Ec maior, RH -, GH III, LN +
Carlson	2003	0 (30%), I - III IV (1,4%)	539	5,7	78	65	Ec maior, ILV, GH III, RH -
Spiegel	2003	0 (20%), I - II	221	5,6	(—)	117	
Fersis	2004	I - III	60	6,6	(—)	52	Ec maior, GH III, LN+

ILV: invasão linfo-vascular

GH III: grau histológico III

LN +: linfonodos axilares metastáticos

(—): não avaliado ou dado não relatado

Ec maior: estágio mais avançado

RH -: receptores hormonais negativos

* Metástases sincrônicas ou após o diagnóstico de RL

Os autores que comparam taxas de RL e de recidiva a distância entre MPP e mastectomias convencionais, ambas seguidas de RI (Quadro 2), relataram diferenças não significativas entre os dois grupos de pacientes, concluindo que as duas modalidades cirúrgicas são equivalentes no controle local da doença (SINGLETERY, 1996; CARLSON et al., 1997; SLAVIN et al., 1998; KROLL et al. 1999; SIMMONS et al, 1999; RIVADENEIRA et al, 2000; GERBER et al., 2003).

Quadro 2 – Taxas de recidivas entre MPP e mastectomias convencionais

Autor	Ano	Estadiamento	n	% recidivas locais	% metástases	Tempo de seguimento (meses)
Carlson	1997	0 (42%), I - IV	327 MPP	4,8	11,2	37
		0 (54%) , I - IV	188 MR-MT	9,5	20,3	48
Kroll	1997	I - II	104 MPP	6,7	12,5	60
			27 MR	7,4	25,9	
Kroll	1999	I - II	144 MPP	7,0	7,9	72
			40 MR	7,5	17,5	
Simmons	1999	0 (24%), I – III	77 MPP	3,0	4,0	15
		0 (19%), I - III	154 MR	3,2	3,9	32
Rivadeneira	2000	0 – II	71 MPP	5,6		49
		0 - II	127 MR	3,9		49
Gerber	2003	0 (22%) I – III	61 MPP	6,0	20,0	59
		0 (26%), I - III	134 MR	8,2	21,0	59

MR: mastectomia radical

MT: mastectomia total

O consenso entre os autores é que a MPP é oncologicamente segura quando comparada às MR e não aumenta as taxas de RL. No entanto, todos os estudos foram retrospectivos e sem informações claras sobre os critérios de seleção de pacientes para cada um dos grupos.

Em recente revisão dos trabalhos disponíveis no banco de dados PubMed, a MPP é relatada como técnica segura para casos selecionados como tumores de até 5cm, carcinoma ductal *in situ*, tumores iniciais mas multicêntricos e como cirurgia redutora de riscos. A sua indicação para casos avançados ainda deve permanecer em investigação (CUNNICK e MOKBEL, 2004).

Em um dos poucos estudos que avaliaram a MPP em casos localmente avançados, 25 pacientes (sem envolvimento clínico da pele), foram seguidas

prospectivamente por 49 meses e RL e recidiva à distância ocorreram respectivamente em 1 e 4 pacientes (FOSTER et al., 2002).

A MPP também tem sido descrita como uma técnica viável na abordagem de recidivas locais após cirurgia conservadora e radioterapia, situação particular, na qual a pele pode apresentar seqüelas do tratamento actínico. Em 11 pacientes tratadas desta maneira, a única complicação foi a necrose parcial da pele em 1 dos casos, sendo o resultado cosmético considerado bom ou excelente em 9 das pacientes (DISA et al., 2003).

Mais recentemente, uma técnica derivada da MPP e ainda mais conservadora tem sido utilizada no tratamento do carcinoma de mama: a mastectomia com preservação da pele e do complexo aréolo-mamilar, denominada de *nipple-sparing mastectomy*. A descrição clássica da MPP preconiza a remoção do CAM pela probabilidade considerada alta de existir comprometimento neoplásico dos ductos principais e mamilo, que pode ocorrer em até 58% das pacientes com tumores maiores do que 5cm (CENSE et al, 2001).

No entanto, vários autores têm estudado em quais casos, o CAM poderia ser preservado durante a mastectomia. Em um destes estudos, foi realizada análise retrospectiva de 217 espécimes de mastectomia com objetivo de avaliar o comprometimento do CAM, que ocorreu em 10% dos casos. A localização do tumor na mama foi o único fator significativo para predizer o acometimento do CAM, sendo 27,3% para os tumores centrais e 6,4% para os tumores periféricos . Quando a aréola foi estudada separadamente do mamilo,

seu envolvimento por neoplasia ocorreu 0,9%, sendo todos os casos em estágio III e com localização central (SIMMONS et al., 2002). O mesmo autor em trabalho posterior, publica a técnica de chamada de *aréola-sparing mastectomy*, onde através de incisão transareolar, o mamilo é retirado juntamente com todo o tecido mamário (SIMMONS et al., 2003).

Taxas menores de envolvimento do CAM foram encontradas em outras séries de casos. Analisando-se 286 espécimes de mastectomias, o comprometimento do CAM foi identificado em 5,6% dos casos e associado à localização central do tumor e linfonodos axilares positivos, não sendo, entretanto, associado à RL (LARONGA et al., 1999).

As taxas de RL nas mastectomias com preservação da pele e do CAM foram comparadas com aquelas das MPP e das mastectomias radicais, seguidas de RI em, respectivamente, 61, 51 e 134 pacientes pareadas por estadiamento, e não encontrou-se diferenças significativas entre os grupos (GERBER et al., 2003).

Recentemente, uma outra abordagem foi descrita para preservar o CAM durante as MPP, utilizando-se da radioterapia intra-operatória na região da aréola após a retirada da glândula mamária. Estudos preliminares com 25 pacientes mostraram taxas baixas de complicações, no entanto, ainda sem seguimento de longo prazo (PETIT et al., 2003).

Todas estas mudanças na técnica original da mastectomia têm um objetivo em comum: diminuir ou minimizar o impacto negativo, seja físico ou psicológico relacionado à esta cirurgia, melhorando os resultados cosméticos e mantendo a eficácia no controle local do carcinoma de mama.

Apesar de inúmeras publicações sobre a MPP, ainda não existe consenso a respeito do entendimento deste procedimento entre a comunidade médica envolvida com o tratamento do carcinoma de mama. Entre 1008 questionários respondidos sobre a MPP (8,8% do total enviado) entre médicos de 52 países, 38% não utilizam esta técnica e dentre aqueles que a conhecem, existe uma ampla variação de conceitos em relação às incisões, preservação ou não do CAM e equivalência oncológica com a mastectomia radical (BLEICHER, HANSEN, GIULIANO, 2003).

Nos últimos anos, devido ao maior conhecimento sobre a eficácia da MPP no tratamento do carcinoma de mama e seus benefícios cosméticos, esta técnica tem sido cada vez mais divulgada e utilizada. No entanto, a literatura ainda é escassa em relação às características histológicas do retalho de pele nas MPP, como a prevalência e quantidade de tecido glandular mamário residual e comprometimento deste por neoplasia. Dentro deste contexto, fundamentou-se este projeto de pesquisa, cujos resultados podem contribuir para o aprimoramento da técnica da MPP.

2. Objetivos

2.1. OBJETIVOS

- Detectar a prevalência de tecido glandular mamário residual e alterações epiteliais proliferativas no retalho cutâneo após mastectomia com preservação de pele.
- Avaliar a prevalência e a quantidade de tecido glandular mamário residual no retalho cutâneo, segundo a espessura deste e controlado por:
 - Idade
 - IMC
 - Estado menopausal
 - Estádio clínico
 - Volume da mama
 - Densidade mamográfica
 - Quimioterapia neo-adjuvante
 - Tipo de cirurgia
 - Estádio patológico
 - Componente extenso de carcinoma *in situ*

- Avaliar a prevalência e descrever as alterações epiteliais proliferativas no retalho cutâneo, segundo a espessura e a presença de tecido glandular mamário, controlado por:
 - Idade
 - IMC
 - Estado menopausal
 - Estádio clínico
 - Volume da mama
 - Densidade mamográfica
 - Quimioterapia neo-adjuvante
 - Tipo de cirurgia
 - Estádio patológico
 - Componente extenso de carcinoma *in situ*

3. Sujeitos e Métodos

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico descritivo.

3.2. TAMANHO DA AMOSTRA

O número de pacientes (n) foi calculado baseado nos seguintes parâmetros:

- prevalência estimada de tecido glandular residual: 22% (BARTON et al., 1991)
- nível de significância: 5%
- erro amostral: 13%, com intervalo de confiança (IC 95%) com limite inferior de 9% e superior de 35 %
- n = 39 pacientes (Anexo 1)

3.3. SELEÇÃO DE SUJEITOS

Foram selecionadas pacientes portadoras de carcinoma de mama, candidatas a tratamento cirúrgico com mastectomia seguida de reconstrução mamária imediata, atendidas no Ambulatório de Oncologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de junho de 2003 a janeiro de 2004.

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico de carcinoma invasor de mama, estádios I, II ou IIIA
- Diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* da mama

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSÃO

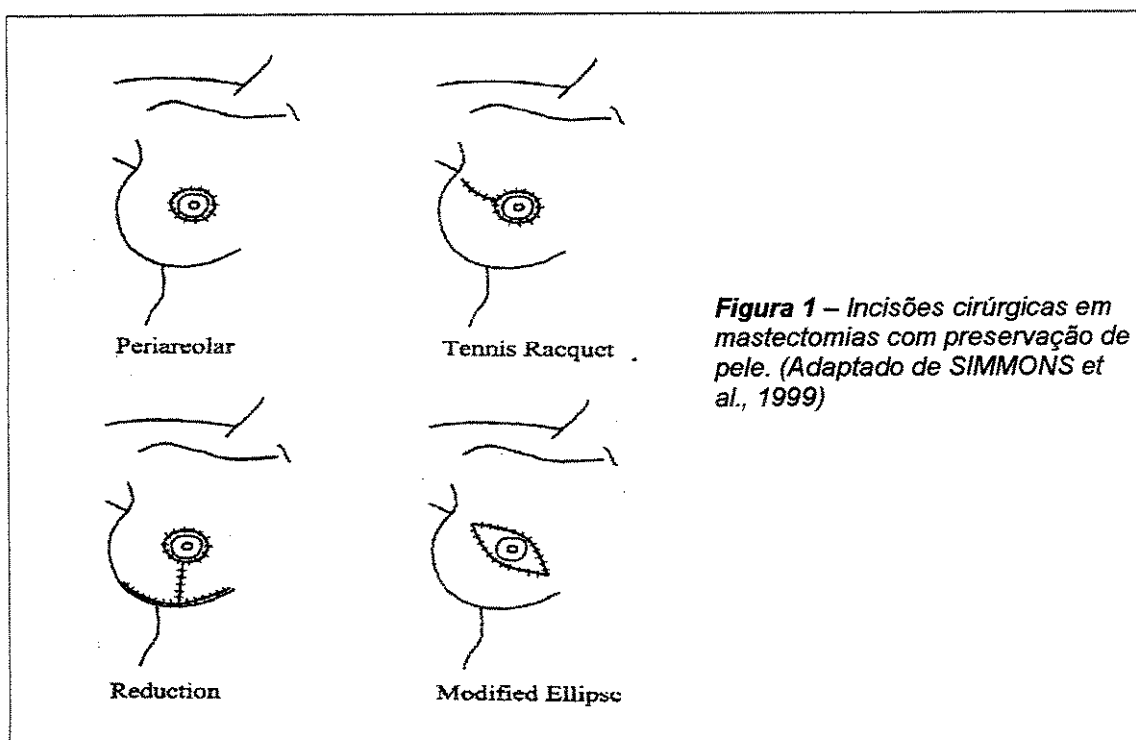
- Impossibilidade técnica de realização da mastectomia com preservação de pele, no momento da cirurgia.
- Impossibilidade de realização de exame histológico por estado de conservação inadequado do retalho cutâneo.
- Condições clínicas que contra-indicassem um aumento no tempo de cirurgia.

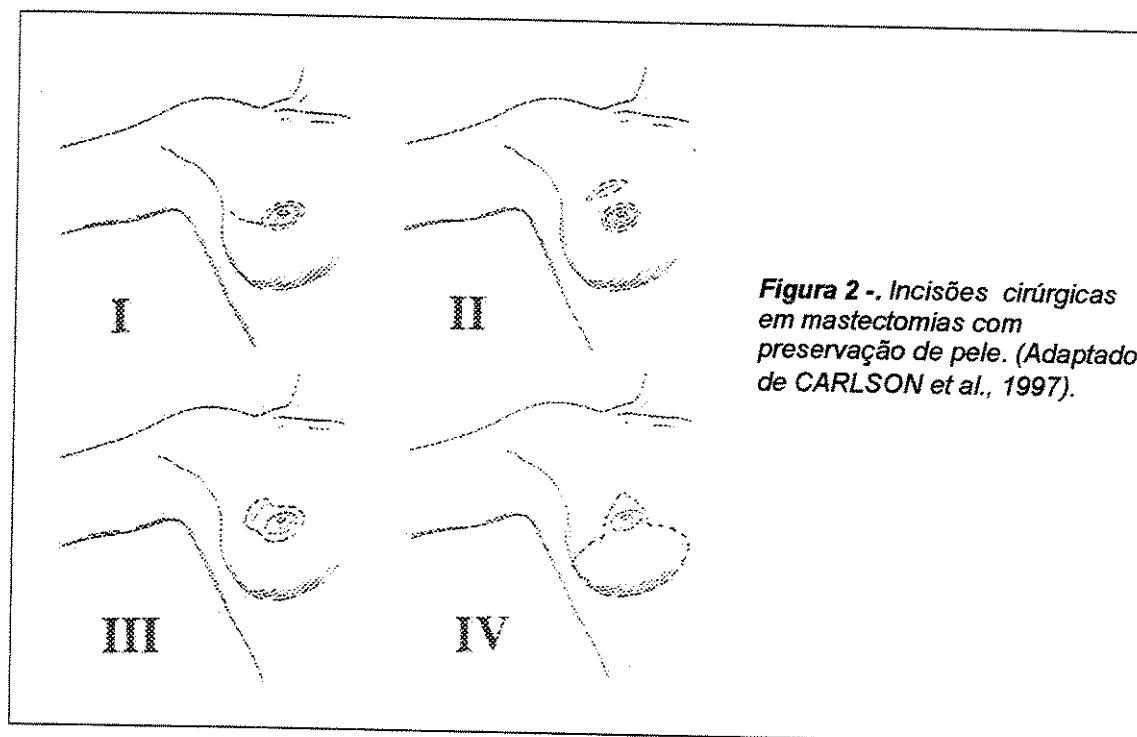
3.4. TÉCNICAS CIRÚRGICAS E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

3.4.1. TÉCNICA-PADRÃO DA MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE

O tipo de incisão na pele depende do formato, volume da mama e da localização do tumor ou de cicatrizes de biópsias prévias. Em geral, são periareolar, forma de pequena elipse ao redor do complexo aréolo-mamilar, periareolar com prolongamento linear em direção à axila e obedecendo a incisão em "T" invertido, análoga aos casos de mamoplastia redutora (Figuras 1 e 2).

O desenho das incisões deve sempre englobar a área do tumor ou de cicatriz de biópsia prévia, quando existente.





A espessura do retalho cutâneo deve ser de 2mm a 3mm nas pacientes magras e 5mm a 10 mm nas pacientes com sobrepeso ou obesas.

Independente do tipo da incisão, a dissecação cirúrgica deve compreender toda a glândula mamária e seus limites, ou seja, superiormente, a fáscia subclavicular do músculo peitoral maior; medialmente, a borda lateral do esterno; lateralmente, o músculo grande dorsal e inferiormente, a inserção dos músculos reto-abdominais. Quando existe indicação de linfadenectomia axilar e esta é prejudicada pela limitação de campo cirúrgico, pode ser realizada por incisão separada, na prega axilar. (CARLSON et al., 1997; GAGKA et al., 1998; JARRET, 1998; SIMMONS et al., 1999; TOTH et al., 1999; STRADLING et al., 2001; CATALIOTTI, 2002).

3.4.2. TÉCNICA DA MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE UTILIZADA NO PROJETO DE PESQUISA

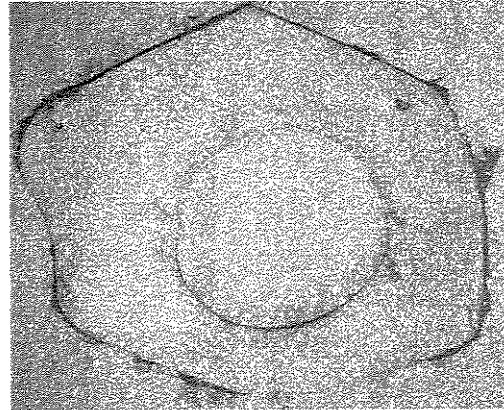
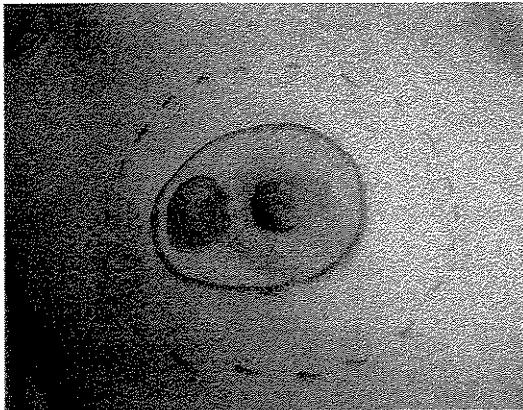
Para realizar a avaliação histológica da pele sobre a mama, retirou-se o retalho cutâneo após o término da mastectomia e, portanto, existiram diferenças em relação à técnica da MPP clássica, descrita no item anterior.

Imediatamente antes da cirurgia foram feitas duas marcações na pele, com caneta de tinta hidrossolúvel, conforme orientação abaixo:

1. Linha tracejada: incisão-padrão realizada na Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do CAISM – UNICAMP, para as pacientes submetidas à mastectomia com reconstrução mamária imediata.
2. Linha contínua: incisão para a realização da mastectomia com preservação de pele.

Todas as cirurgias foram efetuadas pelos mesmos cirurgiões, pesquisador principal e orientador do projeto de pesquisa, utilizando-se a mesma técnica. A dissecação cirúrgica foi realizada com bisturi a frio e a hemostasia com eletrocautério. A linfadenectomia axilar, quando indicada, foi feita através da mesma incisão da MPP e a peça cirúrgica retirada em monobloco juntamente com a mama. Após a cirurgia, o retalho cutâneo entre as linhas contínua e tracejada foi retirado, recortando-se a linha tracejada com bisturi ou tesoura, fixado em papelão e preparado para avaliação histológica (Figura 3).

2. Fixação em formalina a 10% durante 24 horas, em proporção de no mínimo 20 volumes do fixador para 1 volume da peça, sendo esta ainda presa ao papelão
3. Separação cuidadosa da peça do papelão.
4. Identificação da posição correspondente às 12 horas na peça e colocação desta em posição anatômica: tinta Nankin nas cores azul e preto, respectivamente na borda interna e externa do retalho cutâneo.
5. Cortes seriados no retalho de pele em intervalos de 3 a 5mm, no sentido radial, incluindo bordas interna e externa (linhas azuis)
6. Inclusão em cassetes de 10 a 20 fragmentos de cada quadrante analisado (QSI, QII, QIE e QSE).
7. Envio dos cassetes ao processador automático de tecidos.
8. Desidratação do material através da passagem por solução de álcool a 80% (1 vez) e álcool absoluto a 99,5% (6 vezes), sendo o volume do álcool de 10 a 20 vezes o volume do material.
9. Diafanização através 1 banho de álcool absoluto / xilol na razão de 1:1, seguidos de 2 banhos de xilol, ambos também em proporção de 10-20 vezes maior no volume em relação ao material.
10. Impregnação com parafina, com temperatura de 56° C a 60° C (em 2 etapas).
11. Inclusão do material em parafina através do aparelho auto-incluser e da placa-fria.
12. Cortes histológicos do material emblocado em parafina em micrótomo, em espessura de 3 a 5 micra, e aderência destes à lâmina.



Caso 03: J.D.L., 37 anos, carcinoma ductal invasivo, Ec I, Ep IIB.

Figura 3: Desenho das incisões e retalho cutâneo após a mastectomia.

3.4.3. AVALIAÇÃO HISTOLOGICA

Para a avaliação histológica, após o preenchimento da Ficha de Identificação – Pesquisa (Anexo 2), o retalho cutâneo foi fixado a fresco em papelão, para manter-se esticado, sendo demarcados os pontos cardinais de maneira análoga às horas de um relógio (12, 3, 6 e 9) e enviado, imediatamente após a cirurgia, ao Laboratório de Anatomia Patológica - UNICAMP.

O processamento do material foi efetuado com a seguinte rotina (Figura 4):

1. Mensuração a fresco do retalho cutâneo:

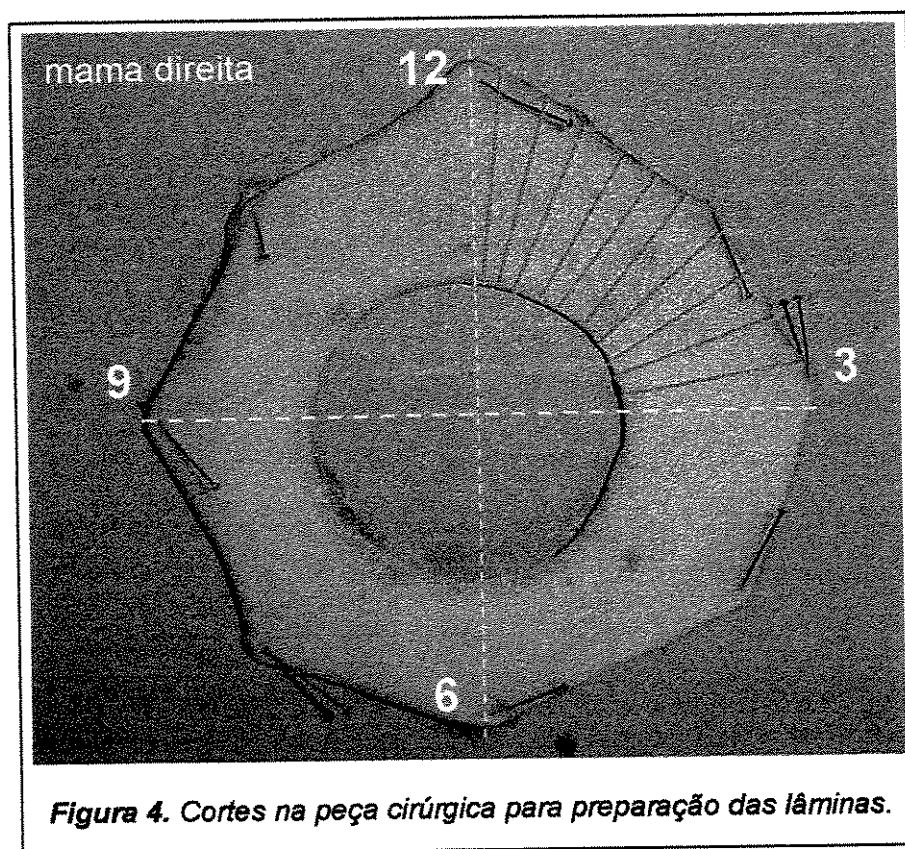
Diâmetro súpero-inferior e médio-lateral das circunferências

interna e externa (linhas amarelas tracejadas)

Largura mínima e máxima.

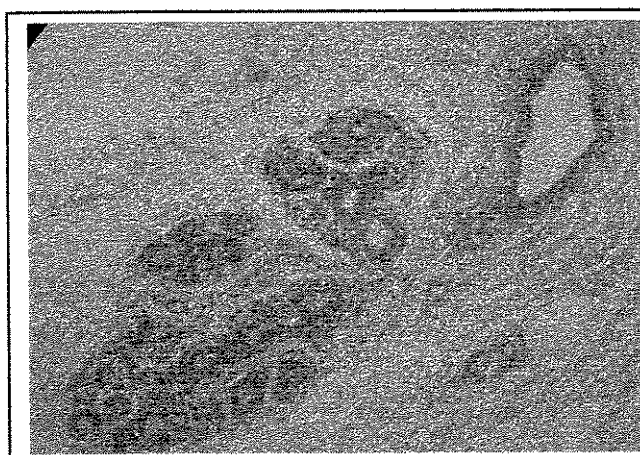
Espessura máxima junto à borda interna e externa.

13. Secagem das lâminas a 60°C por 25 minutos ou 110°C por 5 minutos.
14. Desparafinização das lâminas através de 2 banhos em xilol e dois banhos em álcool.
15. Coloração em hematoxilina por 1'30 minutos, lavagem em água corrente e coloração com eosina (passagem), lavagem em água corrente.
16. Desidratação (3 passagens em álcool absoluto) seguida de diafanização (2 banhos em xilol).
17. Montagem em resina e leitura das lâminas em microscópio óptico.



Todas as lâminas foram submetidas à dupla leitura, não cega, sendo examinadas dois médicos do Departamento de Anatomia Patológica - UNICAMP.

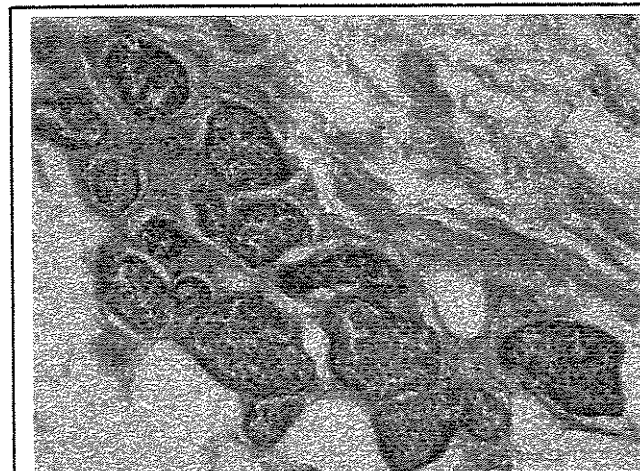
Em cada uma das lâminas, foram identificadas e quantificadas as unidades ducto terminais lobulares (UDTL), assim como alterações epiteliais proliferativas: hiperplasias e neoplasia residual (Figuras 5 e 6). As distâncias entre cada UDTL e a borda interna do retalho cutâneo foram medidas e anotadas conforme ficha específica (Anexo 6).



Caso 16

Figura 5. UDTL constituída por ductos recobertos por uma camada de células epiteliais luminares e circundadas por células mioepiteliais basais.

Foto-microscópio Nikon, 25X



Caso 31

Figura 6. Carcinoma lobular "in situ" com distensão e obliteração da luz de ductos terminais por células contendo núcleos pequenos e uniformes.

Foto-microscópio Nikon, 25X

3.5. VARIÁVEIS

3.5.1. VARIÁVEL INDEPENDENTE

- **Espessura do retalho cutâneo:** em milímetros, aferida pelo patologista com paquímetro antes de ser embebida em formol, e referente à maior espessura da borda interna da incisão da mastectomia com preservação de pele.

3.5.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES

- **Alteração epitelial proliferativa:** número aumentado de células, quatro ou mais camadas de células epiteliais, acima da membrana basal ductal, encontrado na avaliação histológica do retalho cutâneo e categorizado em:
 - **Hiperplasia ductal:**
 - Hiperplasia ductal típica, moderada
 - Hiperplasia ductal atípica
 - **Neoplasia residual:**
 - carcinoma lobular *in situ* (CLIS)
 - carcinoma ductal *in situ* (CDIS)
 - carcinoma invasor
- **Tecido glandular mamário:** definido pela descrição de UDTL, durante o exame histológico do retalho cutâneo:
 - Presente

- Ausente
- **Quantidade de tecido mamário residual:** definido pelo número de UDTL presentes em cada retalho cutâneo avaliado, contadas pelo patologista em cada uma das lâminas durante a avaliação histológica e agrupadas em:
 - 0
 - 1 a 10
 - mais que 10

3.5.3. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

- **Idade:** em anos completos, referida pela paciente no momento da inclusão no projeto de pesquisa.
- **Índice de massa corpórea (IMC):** a relação entre peso (em quilogramas) e a altura multiplicada ao quadrado (em centímetros), sendo (KEYS et al., 1972).
 - abaixo de 25: normal
 - entre 25 e 30: sobrepeso
 - acima de 30: obesidade
- **Estado menopausal:** definido no momento de admissão da paciente, como (JASZMAN, 1973):
 - pré-menopausa: presença de menstruações ou menos de um ano de amenorréia.
 - pós-menopausa: um ano ou mais de amenorréia.

- **Estádio clínico:** extensão clínica da doença (UICC, 1991) – 0, I, II e III A (Anexo 3)
- **Volume da mama:** definido pelo número do “sutiã” do qual as pacientes faziam uso antes da cirurgia
 - mama pequena: usuárias dos tamanhos 38 a 42
 - mama média: usuárias dos tamanhos 44 a 46
 - mama grande: usuárias dos tamanhos maiores ou iguais a 48
- **Densidade mamográfica:** definida pela porcentagem de tecido glandular em relação ao tecido gorduroso, categorizada segundo os “critérios de Wolfe” e dividida em:
 - baixa densidade mamográfica: padrão N1 e P1
 - alta densidade mamográfica: padrão P2 e DY

Critérios de Wolfe (WOLFE, 1976):

- N1 – menor radiopacidade, mama seria composta quase inteiramente por gordura
- P1 – padrão fibroductoglandular ocupando até um quarto do volume da mama
- P2 – padrão fibroductoglandular ocupando mais de um quarto do volume da mama
- DY – maior radiopacidade, padrão fibroglandular severo ocupando quase toda a mama

- **Tipo de cirurgia:** tipo de procedimento realizado para o tratamento do carcinoma de mama:
 - mastectomia radical modificada (PATEY, 1967)
 - mastectomia total com linfadenectomia nível I (HANSEN e GIULIANO, 1997)
 - mastectomia total (FISHER et al., 1977).
- **Estádio patológico:** extensão da doença, avaliada por estudo histológico (UICC, 1991) – 0, I, II e III A (Anexo 3)
- **CIE:** presença de componente extenso de carcinoma *in situ* (mais de 25% da área), associado ao tumor primário
 - Sim
 - Não

3.6. COLETA DE DADOS

As pacientes foram convidadas a participar do estudo pelo pesquisador principal, por ocasião da internação para a cirurgia, na Enfermaria de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do Departamento de Tocoginecologia (DTG)/CAISM/UNICAMP. Quando houve anuência destas, foi realizada explicação verbal sobre a pesquisa, preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4) e da ficha Pré-operatória (Anexo 5). Foi atribuído um número para cada sujeito.

No centro cirúrgico, após a anestesia, foi feita a marcação dos retalhos cutâneos, conforme explicitado no item 3.4.2.

As cirurgias foram realizadas pelo pesquisador e orientador, sendo a etapa da reconstrução mamária realizada pela equipe de cirurgia plástica do CAISM/UNICAMP.

Após a retirada do retalho cutâneo, este foi fixado em papelão com alfinetes e enviado para o Laboratório de Anatomia Patológica, onde foi processado conforme descrito no item 3.4.3. Juntamente com a peça foi enviada uma ficha com os dados da paciente (Anexo 2).

Uma vez realizada toda a avaliação histológica, foi preenchida a ficha de avaliação histológica (Anexo 6) com os dados relativos ao exame efetuado.

3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

O banco de dados foi elaborado com base nas informações coletadas das fichas de coleta de dados (Anexos 2, 5 e 6), utilizando-se o programa *Microsoft EXCEL*[®]. Os arquivos gerados foram transportados para o programa de análise estatística SAS (SAS Institute Inc. SAS/STAT, 2001).

Foram elaboradas tabelas descritivas, onde as variáveis contínuas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão, e as demais variáveis foram descritas em tabelas de frequências. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas e as variáveis: espessura da pele, neoplasia residual,

tecido glandular mamário e quantidade de tecido glandular mamário residual, utilizou-se o teste exato de Fisher.

Para estudar a espessura da pele como variável contínua, construiu-se uma curva *Receiver Operator Characteristic* (ROC) expressando a relação entre a sensibilidade e o complemento da especificidade nos diferentes pontos de corte. Assim, na curva ROC, teoricamente o melhor desempenho do critério é obtido com o ponto de corte que esteja o mais próximo possível do canto superior esquerdo da curva, expressando sensibilidade e especificidade máximos.

O nível de significância estatística considerado para a análise estatística foi de 0,05.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1996).

Foi mantido sigilo sobre informações no decorrer do estudo e o protocolo de pesquisa foi anteriormente submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

A obtenção do consentimento livre e esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal, durante a internação da paciente na Enfermaria de Oncologia Cirúrgica do DTG – CAISM – UNICAMP, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

4. Publicação

Artigo submetido para publicação - *Annals of Surgical Oncology* (#ASO-200411027)

EVALUATION OF RESIDUAL GLANDULAR TISSUE AFTER SKIN-SPARING MASTECTOMIES

AUTHORS:

Renato Zocchio Torresan *

César Cabello dos Santos *

Hélio Okamura **

Marcelo Alvarenga **

INSTITUTION:

* Department of Gynecology, Division of Oncology and Senology, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

** Department of Pathology, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

MAILING ADDRESS:

César Cabello dos Santos

Rua Barão de Ataliba, 155 / 93

Campinas – São Paulo - Brazil

CEP: 13024-140

e-mail: cabello@correionet.com.br

telephone: 55 19 32542385 / fax number: 55 19 32556711

RUNNING TITTLE: Residual tissue in skin-sparing mastectomy

KEYWORDS: Skin-sparing. Breast Cancer. Mastectomy. Residual gladular tissue.

ABSTRACT

BACKGROUND: Skin-sparing mastectomy (SSM) is oncologically equivalent to conventional mastectomies with better cosmetic results. Almost all local recurrences (LR) occur in the skin flap. In SSM, the amount of residual breast tissue and tumor involvement of the skin have been the object of several studies.

METHODS: Forty-two breast cancer patients, stage 0, I, II and III, without clinical skin involvement, underwent SSM from June 2003 to January 2004. Before surgery, two lines were drawn on the breast skin, representing SSM and conventional mastectomy incisions. After surgery, the skin flap that would remain after SSM was removed and immediate breast reconstruction was begun. The presence and amount of remaining glandular breast tissues were histologically evaluated in the skin flap, identifying terminal duct-lobular units (TDLU) under an optical microscope, as well as the presence of residual disease. These data were correlated with other clinical and pathological parameters, using the Fisher exact test (p-value) and ROC (*receiver operator characteristic*) curve.

RESULTS: The prevalence of residual breast tissue in the sample was 59% (25/42) and among the various parameters studied, the presence of TDLU was

significantly associated with skin flaps thicker than 5mm. Residual disease was found in 10% (4/42) of the women and associated with skin flaps > 5mm thick and presence of TDLU. There was no significant association between the presence of TDLU and residual disease with age, body mass index, menopausal status, clinical and pathological staging, breast volume, mammographic density, neoadjuvant chemotherapy, type of surgery and presence of extensive *in situ* component. The ROC curve showed that, as skin flaps reduces in thickness, the presence of TDLU also decreases.

CONCLUSIONS: In the current study, a high prevalence of glandular breast tissue and residual disease in the skin flap was associated with skin flaps thickness > 5mm.

SYNOPSIS

We report the prevalence, the amount of residual glandular tissue and epithelial proliferative alterations present in the skin flap after skin-sparing mastectomy in 42 patients diagnosed with invasive breast cancer.

INTRODUCTION

The Skin-sparing mastectomy (SSM) was introduced by Toth and Lappert in 1991 to describe a total or radical mastectomy with maximal skin preservation. SSM includes the resection of the nipple/areolar complex, any existing biopsy scar, the skin overlying the tumor and removal of the entire breast parenchyma (1). Preservation of the skin envelope of the breast and the

inframammary fold provides the reconstructed breast with a more natural shape and contour, allowing cosmetic results that are superior to conventional mastectomy techniques (2,3,4,5). Furthermore, patients require fewer contralateral procedures for symmetry, regardless of the reconstruction technique used (6,7). If dissection between the skin and the breast parenchyma is not done meticulously, an excess of breast tissue will be left, increasing the risk of local recurrence or tumor remaining in the skin (8). Several studies have shown that SSM is oncologically safe. Local recurrence (LR) and distant recurrence rates seems similar comparing SSM with conventional mastectomies accompanied by immediate breast reconstruction, ranging from 2.0 to 9.5% by 5 years (3, 4, 9, 10, 11). Most of these LR occur in the skin flap (11) and are probably attributed to the involvement of dermal lymphatics by tumor cells or direct infiltration of the overlying dermis (12).

Because of its cosmetic results are superior to conventional mastectomy techniques and oncologic equivalence is maintained, SSM has been increasingly used. Initially indicated only for early-stage breast cancer, SSM has been used in cases of locally advanced tumors (13) and breast tumor recurrence (14). Recently, changes in the original technique, with preservation of the nipple-areolar complex, as occurs in the nipple/areola-sparing mastectomies, have also shown equivalent local disease control, particularly for peripheral and T1 tumors (15, 16). However, few studies have been published on the presence of residual glandular breast tissue in the remaining skin, as well as epithelial proliferative findings and/or residual disease in this tissue.

PATIENTS AND METHODS

Forty-two breast cancer patients, stage 0, I, II e III, without clinical skin involvement, underwent SSM from June 2003 to January 2004 at the Women's Integral Healthcare Center of the State University of Campinas. All patients were verbally instructed about research design and signed on their informed consent before surgery. Research protocol was approved by the ethics committee of the institution above, according to the ethical principles established in the Helsinki declaration (World Medical Association, 1996).

Before surgery, two lines on the breast skin were drawn, representing SSM (continuous) and conventional mastectomy (dotted) incisions (figure 1). After SSM, the skin envelope was removed, fixed in carton with pins to avoid retraction and submitted to histologic evaluation (figure 2). Surgery were proceeded and immediate breast reconstruction was performed with a transverse rectus abdominis musculocutaneous flap (TRAM flap) or a latissimus dorsi flap with silicone implant. For each skin flap, minimum and maximum thickness and minimum and maximum width were measured and 80 glass slides were prepared, stained in hematoxylin-eosin, and examined under an optical microscope. The presence and number of terminal duct-lobular units (TDLU) were histologically evaluated (figure 3). Epithelial proliferative findings or residual disease of TDLUs or dermis were described.

Association between presence of TDLU, residual disease, thickness of the skin flap and age, body mass index, menopausal status, clinical and

pathologic staging, breast volume, mammographic density, neoadjuvant chemotherapy, type of surgery and presence of extensive *in situ* component was calculated using Fisher exact test. The skin thickness considered for statistical analysis was the thickest area of the inner margin of the skin flap.

To evaluate skin thickness as a continuous parameter, a ROC (*receiver operator characteristic*) curve was constructed for each thickness, expressing the relationship between sensitivity and the complement of specificity in the different cut-offs. Data analysis was performed with SAS Software (SAS Institute Inc. SAS/STAT, 2001). A statistically significant difference was obtained at $p\text{-value} = 0.05$.

RESULTS

The characteristics of patients involved in this investigation are shown in Tables 1 and 2. TDLU was present in 25 (59%) of 42 patients. Among the parameters studied, only skin flaps thicker were significantly associated with the presence of TDLU.

In 4 of 42 patients (9.5%), residual disease the skin flap was found: two invasive ductal carcinoma, one ductal carcinoma *in situ* and one lobular carcinoma *in situ*. The characteristics of these four cases are described in Tables 3 and 4. In all these cases, residual disease in the skin flap was significantly associated with the greater number of residual TDLU and skin flaps thicker than 5mm. Table 5 shows that skin flaps > 5mm thick were significantly

associated with the presence of TDLU, as well as a greater number of TDLU and residual disease.

The association between skin flap thickness and the presence of TDLU was evaluated by the ROC curve, whose values were graphically expressed in Figure 4. Skin flaps < 5 mm thick showed a 28% rate of TDLU and as flaps become thinner, the amount of residual TDLU decrease (Table 6).

DISCUSSION

In this study more than a half of the women underwent SSM had residual TDLU in skin flap and few of them presented residual disease.

The amount of glandular tissue left after mastectomies has been estimated by several authors. In the sixties, studies conducted on subcutaneous mastectomies showed that this technique removes from 85 to 95% of breast tissue (17). In 1973, Goldman and Goldwyn performed subcutaneous mastectomies through the inframammary fold in 12 cadavers and found residual glandular tissue in 42% (18).

Barton et al., after performing biopsies within anatomic mastectomy margins, reported residual glandular tissue in 25% of the patients undergoing subcutaneous mastectomy and in 21% of those undergoing radical mastectomies. The material analyzed would represent about 0.2% of glandular volume (19). On the other hand, after SSM Slavin et al removed strips of skin (1 cm in length by 0.5 cm in width) from the remaining native skin flap edges in 32

patients with early-stage breast cancer, with a total of 114 tissues samples. Histologic exam showed that no ductal breast tissue was found in the samples collected (11).

In our study, using a different methodology than that used by the above-mentioned authors, we showed that after SSM residual glandular tissue was left in 59% of the cases. As shown in Table 2, the presence of this tissue was associated with skin flaps thicker than 5mm. Table 5 demonstrated that thicker flaps were also associated with a greater amount of glandular residual tissue left. Our data also show that as skin flaps become thinner, the likelihood of finding residual glandular tissue in the skin flap is reduced. However, when the flap is too thin, there is a deficit of blood supply, with resulting necrosis and inviability of the skin. Verheyden reported that in 20 patients undergoing nipple-sparing mastectomy with 4–5 mm thick skin flaps, mild, moderate and severe skin necrosis occurred in 16.7%, 6.7% and 10% of the patients (20).

Since the cosmetic advantages of SSM are directly correlated with preserving the maximum amount of breast skin envelope, a challenge faced by the surgeon performing SSM is to preserve the maximum amount of skin with minimum amount of residual glandular tissue. Some authors recommend that skin thickness should be about 7–8 mm (21), others report 2–3 mm for thin and 5–10 mm for obese patients (22). For Haagensen, the optimal dissection plane is just superficial to the superficial layer of the superficial fascia of the breast (23). However, Beer et al. studied 62 breast resection specimens from 31 women undergoing breast reduction surgery and demonstrated that the

superficial fascia was absent in 44% of the material studied. When present and homogeneous, there was no glandular breast tissue other than the fascia. However, in 42% of the cases the fascia was irregular and had various glandular tissue islands. These authors also showed that when the fascia exists, it is not detected macroscopically in most cases. In 50% of the patients, the distance from the fascia to the skin is smaller than 1.1 mm, regardless of weight and body mass index, making visualization of the superficial fascia not feasible as the reference point for dissection plane (24).

There is general agreement between authors that if dissection is not meticulously done between the skin and the breast tissue in SSM, a larger amount of glandular breast tissue will remain in the skin flap and consequently, a theoretical risk of LR is increased (8, 10, 22). However, LR rates are not only associated with residual glandular tissue left by inadequate surgical technique, but also with factors such as tumor aggressiveness, tumor size, lack of expression for estrogen receptors, high histologic grade, and lymphovascular invasion (25).

Therefore, in most patients glandular tissue is left but the implications of an increased risk of a new tumor or LR are still unclear. Preservation of the skin envelope in SSM is a cause of concern, since most tumors recur in the skin or subcutaneous tissue (by direct dissemination or lymphatic involvement) and are mostly related to a worse prognosis. Several authors have demonstrated in non-randomized studies, that SSM is oncologically safe when compared with conventional mastectomies accompanied by immediate breast reconstruction,

with recurrence rates around 2.0 to 9.5% with an average follow-up of 7 years (3, 4, 9, 10, 11). Medina-Franco et al., in a study of 173 patients undergoing SSM and follow-up of 73 months, found 4.5% of LR; 75% had metastases and died after 21 months (5). Retrospectively studying 539 patients, with stages 0 to IV disease, who underwent SSM with an average follow-up of 65 months, Carlson et al. found 5.5% of LR and 77.4% of them developed distant disease (25). Newman et al. in a study of 372 patients, reported a LR rate of 6.2% after local treatment and an average follow-up of 26 months; 61% of the patients were alive with no evidence of the disease (8). In these studies, the authors demonstrated that LR is a factor associated with worse prognosis and death related to the disease. Nevertheless, most cases of LR occurred in more advanced or more aggressive tumors, suggesting that local failure may be more strongly associated with tumor biology than with surgical modality.

Conversely, in our study, 4 of 42 cases (9.5%) demonstrated residual disease in the skin that would remain after SSM, what would probably implicate in LR related to surgical technique and not other important factors such as staging (Table 4). Remaining residual tumor was associated with the thickness of the skin flap and the amount of glandular tissue left. Studying 30 specimens of total mastectomies, in 5-mm sections taken from the site the tumor projected from the skin to a distance 5cm away, Ho et al. found 20% of skin involvement. Skin involvement was associated with skin tethering, pathologic tumor size and perineural infiltration. In these cases, if SSM were indicated and performed, it is likely that high LR rates would be found. The authors concluded that in T1 and

T2 tumors, there is a small chance of skin involvement and these cases, SSM with preservation of the skin overlying the tumor may be a safe procedure (12).

In conclusion, SSM has been advocated as an oncologically safe procedure for the surgical approach of breast cancer patients, improving the aesthetic results of immediate reconstruction. Recent studies show equivalent rates of local disease control compared to conventional mastectomies, attributing LR to factors related to the biologic aggressiveness of the tumor. However, we must consider some aspects concerning the surgical technique, such as the thickness of the skin flap.

CONCLUSIONS

In the current study, we found a high prevalence of glandular breast tissue in the skin flap that was associated with skin flaps thicker than 5 mm and the presence of residual tumor.

REFERENCES

1. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
2. Singletary SE. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 1996;3: 411-16.

3. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE, Singletary SE, Ames FC. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:193-7.
4. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, Moore P, Bried JT, Murray DR, Wood WC. Skin-sparing mastectomy: oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225:570-78.
5. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix J, Heslin MJ, Beenken SW, Bland, KI, Urist, MM. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235:814-19.
6. Carlson GW. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1998;5:101-4.
7. Losken A, Carson, GW, Bostwick J, Jones GE, Culbertson JH, Schoemann M. Trends in unilateral breast reconstruction and management of the contralateral breast: the Emory experience. *Plast Reconst Surg* 2002;10:89-97.
8. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Kroll SS, Ames FC, Ross MI, Feig, BR et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620-6.
9. Kroll SS, Khoo A, Singletary ES, Ames FC, Wang B, Reece GP, Geoffrey, L. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Sur* 1999;104:421-25.

10. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta G, Swistel A, Chistos P, Osborne, MP. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 676-81.
11. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, Troyan, SL et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
12. Ho CMH, Mak CKL, Lau Y, Cheung WY, Chan MCM, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:102-7.
13. 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 cancer. *Ann Plast Surg* 2002;9:462-6.
14. Disa JJ, Cordeiro PG, Heerdt AH, Petrek JA, Borgen PJ, Hidalgo DA. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. *Plast Reconst Surg* 2003;111:118-24.
15. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary E. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
16. Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeiser I, MakovitzkyJ, Kundt G, Friese K. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238:102-7.

17. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1244 patientes. *Ann Plast Surg* 1984;12:340.
18. Goldman LD, Goldwyn RM. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. *Plast Reconst Surg* 1973;51:501-5.
19. Barton FE, English JM, Kingsley WB, Fietz M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:389-94.
20. Verheyden, C.N. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1494-00.
21. Bland KI, Copeland EM. Princípios gerais da mastectomia. In: Bland KI, Copeland, E. M. A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole, 1994:646-61.
22. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *Am Surgeon*, 1996;62: 151-55.
23. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
24. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer* 2002;94:1619-25.
25. Carlson GW, Syblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, Wood W C. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003;10:108-12.

Table 1 –Characteristics of patients

Patients characteristics	n	Mean (SD)
Age (years)	42	43,24 ± 9,03
BMI*	42	25,73 ± 4,64
Tumor size (mm)	35	23,1 ± 13,8
Skin thickness (mm)	42	5,3 ± 1,6
Number of TDLU**	42	10,17 ± 17,98

*BMI: body mass index

**TDLU: terminal duct-lobular unit

Table 2: Characteristics of patients and association with presence of TDLU

			TDLU				p-value*
			Absence		Presence		
	n	%	n (17)	%	n (25)	%	
<i>Menopausal status</i>							
Pre menopause	32	76.2	12	70.6	20	80.0	0.71
Post menopause	10	23.8	5	29.4	5	20.0	
<i>Clinical staging</i>							
0	6	14.3	3	17.6	3	12.0	0.81
I	15	35.7	7	41.2	8	32.0	
II	20	47.6	7	41.2	13	52.0	
III	1	2.4	0	0.0	-1	4.0	
<i>Breast volume</i>							
Small	12	28.6	3	17.6	9	36.0	0.30
Medium and Large	30	71.4	14	82.4	16	64.0	
<i>Mammographic density</i>							
Low N1 e P1	22	52.4	7	41.2	15	60.0	0.35
Hight N2 e DY	20	47.6	10	58.8	10	40.0	
<i>Neoadjuvant chemotherapy</i>							
No	3	7.1	0	0.0	3	1.0	0.26
Yes	39	92.9	17	100.0	22	88.0	
<i>Type of surgery</i>							
Radical mastectomy	34	81.0	13	76.5	21	84.0	0.66
Total mastectomy + level 1	7	16.7	3	17.6	4	16.0	
Total mastectomy	1	2.4	1	5.9	0	0.0	
<i>Patological staging</i>							
0	7	16.7	3	17.6	4	16.0	0.40
I	12	28.6	3	17.6	9	36.0	
II	16	38.1	9	52.9	7	28.0	
III	7	16.7	2	11.8	5	20.0	
<i>Extensive in situ component</i>							
Yes	9	25.7	4	28.6	5	23.8	1.00
No	26	74.3	10	71.4	16	76.2	
Without information	7		3		4		
<i>Residual neoplasm</i>							
Absent	38	90.5	17	100.0	21	84.0	0,13
Present	4	9.5	0	0.0	4	16.0	
<i>Skin thickness</i>							
≤ 5mm	26	61.9	14	82,4	12	48,0	0,05
> 5 mm	16	38.1	3	17,6	13	52,0	

* Fisher's exact test

Table 3 – Characteristics of patients regarding residual neoplasm in skin flap

Patients characteristics	Residual neoplasm	n	Mean (SD)
Age (years)	no	38	43,18 ± 9,34
	yes	4	43,75 ± 6,24
BMI*	no	38	25,80 ± 4,87
	yes	4	25,04 ± 0,99
Tumor size (mm)	no	31	23,7 ± 14,3
	yes	4	18,0 ± 8,7
Skin thickness (mm)	no	38	5,2 ± 1,7
	yes	4	6,3 ± 0,5
Number of TDLU	no	38	8,16 ± 13,34
	yes	4	29,25 ± 18,37

* BMI: body mass index

** TDLU: terminal duct-lobular units

Obs: Detalhes destes 4 casos no Anexo 7

Table 4: Characteristics of patients with residual neoplasm in skin flap and association with parameters studied

	Residual neoplasm				p-value*
	Absence		Presence		
	n (38)	%	n (4)	%	
<i>Menopausal status</i>					1.00
Pre menopause	29	76.3	3	75.0	
Post menopause	9	23.7	1	25.0	
<i>Clinical staging</i>					0.82
0	6	15.8	0	0.0	
I	14	36.8	1	25.0	
II	17	44.7	3	75.0	
III	1	2.6	0	0.0	
<i>Breast volume</i>					0.31
Small	12	31.6	0	0.0	
Medium and Large	26	68.4	4	100.0	
<i>Mammographic density</i>					0.61
Low N1 e P1	19	50.0	3	75.0	
Hight N2 e DY	19	50.0	1	25.0	
<i>Neoadjuvant chemotherapy</i>					0.27
No	36	94.7	3	75.0	
Yes	2	5.3	1	25.0	
<i>Type of surgery</i>					0.59
Radical mastectomy	31	81.6	3	75.0	
Total mastectomy + level 1	6	15.8	1	25.0	
Total mastectomy	1	2.6	0	0.0	
<i>Patological staging</i>					0.42
0	7	18.4	0	0.0	
I	11	28.9	1	25.0	
II	15	39.5	1	25.0	
III	5	13.2	2	50.0	
<i>Extensive in situ component</i>					0.55
Yes	22	71.0	4	100.0	
No	9	29.0	0	0.0	
Without information	7		0		
<i>TDLU</i>					0.13
Absence	17	44.7	0	0.0	
Presence	21	55.3	4	100.0	
<i>Number of TDLU</i>					0.01
0	17	44.74	0	0.0	
1 a 10	11	28.95	0	0.0	
> 10	10	26.32	4	100.0	
<i>Skin thickness</i>					0.02
≤ 5mm	26	68.4	0	0.0	
> 5 mm	12	31.6	4	100.0	

* Fisher's exact test

Table 5: Association between skin thickness, presence and number of TDLU and residual neoplasm

	Skin thickness				p-value*
	≤ 5 mm		> 5mm		
	n (26)	%	n (16)	%	
<i>Residual neoplasm</i>					<i>0.02</i>
Absence	26	100.0	12	75.0	
Presence	0	0.0	4	25.0	
<i>Number of TDLU</i>					<i>0.03</i>
0	14	53.8	3	18.8	
1 a 10	7	26.9	4	25.0	
> 10	5	19.2	9	56.3	
<i>TDLU</i>					<i>0.05</i>
Absence	14	53.8	3	18.8	
Presence	12	46.2	13	81.3	

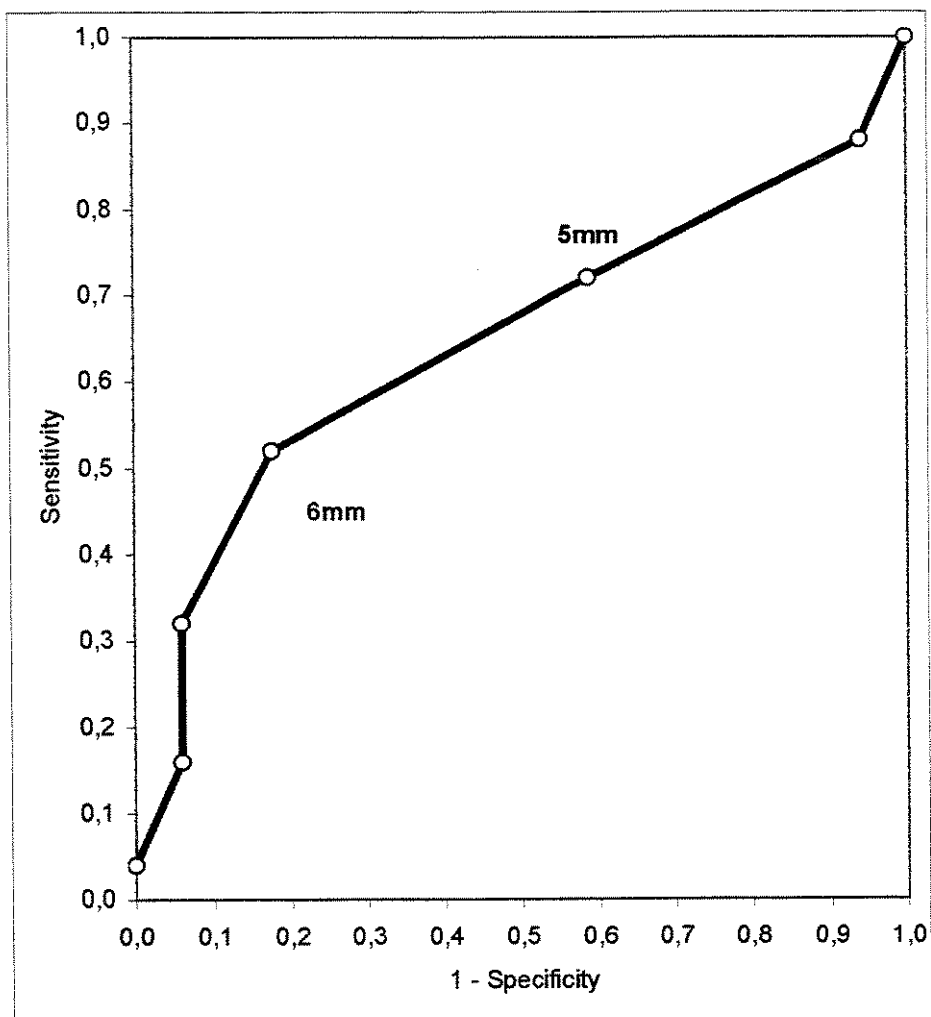
* Fisher's exact test

Table 6 – Association between presence / absence of TDLU and skin thickness
(cut-off for skin thickness = 5mm).

Skin thickness	UDTL total		total
	presence	absence	
> 5mm	18	10	28
≤ 5mm	7	7	14
total	25	17	42
Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
72,0%	41,2%	64,3%	50,0%
CI (95%)	Sensitivity	CI (95%)	Specificity
(58,4% - 85,6%)		(26,3% - 56,1%)	

*PPV: Positive predictive value

**NPV: Negative predictive value



Cut-off (mm)	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	PPV*	NPV**
3	100,0	0,0	59,5	-
4	88,0 (78,2 a 97,8)	5,9 (0,0 a 13,0)	57,9	25,0
5	72,0 (58,4 a 85,6)	41,2 (26,3 a 56,1)	64,3	50,0
6	52,0 (36,9 a 67,1)	82,4 (70,8 a 93,9)	81,3	53,8
7	32,0 (17,9 a 46,1)	94,1 (87,0 a 100,0)	88,9	48,5
8	16,0 (4,9 a 27,1)	94,1 (87,0 a 100,0)	80,0	43,2
10	4,0 (0,0 a 9,9)	100,0	100,0	41,5

*PPV: Positive predictive value

**NPV: Negative predictive value

Figure 4: ROC curve - evaluation of skin thickness as a continuous parameter, expressing the relationship between sensitivity and the complement of specificity in the different cut-offs (cut-off for skin thickness = 5mm)

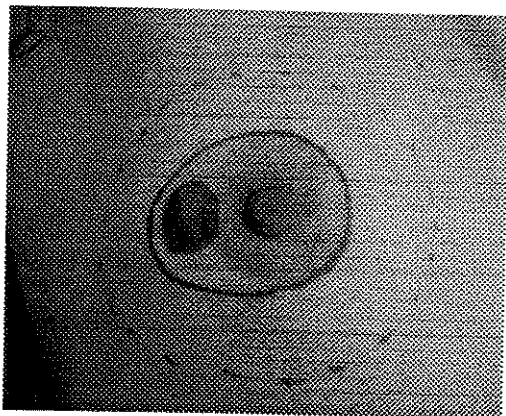


Figure 1: Native breast skin with conventional mastectomy (dotted) and SSM (continuous) incisions

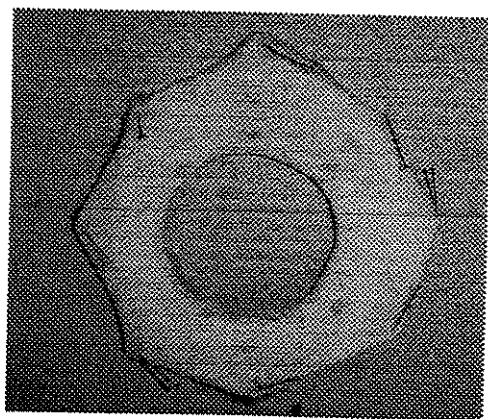


Figure 2: Skin-flap after SSM fixed in carton



Figure 3: TDLU in skin-flap (Photo-microscope Nikon, 25X)

5. Conclusões

1. A prevalência de tecido glandular residual após as mastectomias com preservação de pele foi de 59%, sendo que em 56% destas havia mais de dez unidades ducto terminais lobulares no retalho cutâneo.
2. A prevalência de neoplasia residual na amostra foi de 10%, sendo dos tipos: carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ*.
3. A probabilidade de existir UDTL no retalho cutâneo após as mastectomias com preservação de pele diminui à medida que a espessura diminui. Quando esta é menor ou igual a 5mm, em 28% dos casos existe UDTL remanescente.
4. A presença e a quantidade de tecido glandular residual associaram-se significativamente com a espessura do retalho cutâneo maior que 5mm.
5. A presença de neoplasia residual associou-se com a maior quantidade de tecido glandular e com a espessura do retalho cutâneo maior que 5mm.

6. Referências Bibliográficas

BARTON, F. E.; ENGLISH, J. M.; KINGSLEY, W. B.; FIETZ, M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. ***Plast Reconstr Surg***, 88:389-94, 1991.

BEER, G. M.; VARGA, Z.; BUDI, S.; SEIFERT, B.; MEYER, V. E. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. ***Cancer***, 94:1619-1625, 2002.

BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. Princípios gerais da mastectomia. In: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas**. São Paulo: Manole, 1994. p.646-61.

BLEICHER, R. J.; HANSEN, N. M.; GIULIANO, A. E. Skin-sparing mastectomy – specialty bias and worldwide lack of consensus. ***Cancer***, 98:2316-21, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. ***Bioética*** 4:15-25, 1996.

CARLSON, G. W. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. ***Am Surgeon***, 62:151-5, 1996.

CARLSON, G.W.; GROSS, N.; LEWIS, M. M. Preservation of the inframammary fold: what are we leaving behind ? **Plast Reconstr Surg**, 98: 203-10, 1996.

CARLSON, G. W.; BOSTWICK, J.; STYBLO, T. M.; MOORE, P.; BRIED, J. T.; MURRAY, D. R. et al. Skin-sparing mastectomy: oncologic and reconstructive considerations. **Ann Surg**, 225: 570-8, 1997.

CARLSON, G. W. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. **Ann Surg Oncol**, 5:101-4, 1998a.

CARLSON, G. W. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: a manifestation of tumor biology or surgical conservatism ? Editorial. **Ann Surg Oncol**, 5:571-2, 1998b.

CARLSON, G. W.; STYBLO, T. M.; LYLES, R. H.; BOSTWICK, J.; MURRAY, D. R.; STALEY, C. A. et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism ? **Ann Surg Oncol**, 10:108-12, 2003.

CATALIOTTI, L. A mastectomia: indicações e técnica cirúrgica. In: VERONESI, U. **Mastologia oncológica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 358-63.

CENSE, H. A.; RUTGERS, E. J.; LOPES CARDOZO, M.; VAN LANSCHOT, J. J. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option ? **Eur J Surg Oncol**, 27:521-6, 2001.

CUNNICK, G. H.; MOKBEL, K. Skin-sparing mastectomy. **Am J Surg**, 188:78-84, 2004.

DISA, J. J.; CORDEIRO, P. G.; HEERDT, A. H.; PETREK, J. A.; BORGES, P. J.; HIDALGO, D. A. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. **Plast Reconstr Surg**, 111:118-24, 2003.

- FERSIS, N.; HOENIG, A.; RELAKIS, K.; PINIS, S.; WALLWIENER, D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. **Breast**, 13:488-93, 2004.
- FISHER, B.; MONTAGUE, E.; REDMOND, C.; BARTON, B.; BORLAND, D.; FISHER, E. R. et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. **Cancer**, 39:2827-39, 1977.
- FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; MARGOLESE, R.; DEUTSCH, M.; FISHER, E. et al. - Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, 347:1233-41, 2002.
- FOSTER, R. D.; ESSERMAN, L. J.; ANTHONY, J. P.; HWANG, E. S.; DO, H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast cancer. **Ann Plast Surg**, 9:462-6, 2002.
- FREEMAN, B.S. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. **Plast Reconstr Surg**, 30:676-82, 1962.
- GAGKA, J.C.; MAIWALD, M. D.; BOHMERT, H. Immediate breast reconstruction for breast carcinoma using the periareolar approach. **Plast Reconstr Surg**, 101:1228-34, 1998.
- GERBER, B.; KRAUSE, A. ; REIMER, T.; MULLER, H.; KUCHENMEISER, I.; MAKOVITZKY, J. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. **Ann Surg**, 238:102-7, 2003.
- GIULIANO, A.E.; JONES, R.C.; BRENNAN, M.; STATMAN, R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. **J Clin Oncol**, 15:2345-50, 1997.

GLOBOCAN 2002 Database project. Disponível em < <http://www-depdb.iarc.fr/globocan> > Acesso em 12 dez.2004.

GOLDMAN, L. D.; GOLDWYN, R. M. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. ***Plast Reconst Surg***, 51:501-5, 1973.

GRAHAM, B. H.; WALTON, R. L.; ELINGS, V. B.; LEWIS, F. R. Surface quantification of injected fluorescein as a predictor of flap viability. ***Plast Reconstr Surg***, 71:826-9, 1983.

GRAY, H. Os músculos e fáscias do membro superior. In: GRAY, H. **Gray anatomia**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. p. 366-99.

HAAGENSEN, C.D. **Diseases of the breast**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.

HANSEN, N. ; GIULIANO, A. E. Axillary dissection for ductal carcinoma in situ. In: SILVERSTEIN, M. J. **Ductal carcinoma in situ of the breast**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 562-81.

HO, C.M.H.; MAK, C.K.L.; LAU, Y.; CHEUNG, W. Y.; CHAN, M.C. M.; HUNG, W. K. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. ***Ann Surg Oncol***, 10:102-7, 2003.

HULTMAN, C.S.; DAIZA, S. Skin-sparing mastectomy flap complications after reconstructions: a review of incidence, management, and outcome. ***Ann Plast Surg***, 50:249-55, 2003.

INCA. Instituto Nacional Do Câncer. **Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2003**. <<http://www.inca.org.br>>. Acesso em 16 out. 2003.

INCA. Instituto Nacional Do Câncer. **Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2005**. <<http://www.inca.org.br>>. Acesso em 3 jan. 2005.

JARRET, J.R. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. ***Plast Reconstr Surg***, 101:1501-2, 1998.

JASZMAN, L. Epidemiology of climateric and post-climateric complaints. In: VAN KEE, P.A.; LAURITZEN, C. eds. **Ageing and estrogens**. Basel, Karger, 1973. p. 22-34.

KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M.J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H.L. Indices of relative weight and obesity. ***J Chron Dis***, 25:329-43, 1972.

KROLL, S. S.; SCHUSTERMAN, M. A.; TADJALLI, H. E.; SINGLETARY, S. E.; AMES, F. C. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. ***Ann Surg Oncol***, 4:193-7, 1997.

KROLL, S. S.; KHOO, A.; SINGLETARY, E. S.; AMES, F. C.; WANG, B.; REECE, G. P. et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. ***Plast Reconstr Surg***, 104:421-5, 1999.

LARONGA, C.; KEMP, B.; JOHNSTON, D.; ROBB, G. L.; SINGLETARY, E. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. ***Ann Surg Oncol***, 6:609-13, 1999.

LEIS, H. P. Selective elective prophylactic contralateral mastectomy. ***Cancer***, 28:956-61, 1971.

LOSKEN, A.; CARLSON, G. W.; BOSTWICK, J.; JONES, G. E.; CULBERTSON, J. H.; SCHOEMANN, M. Trends in unilateral breast reconstruction and management of the contralateral breast: the Emory experience. ***Plast Reconstr Surg***, 110:89-97, 2002.

MEDRONHO, A. R.; CARVALHO, D. M.; BLOCH, K. V.; RONIR, L. R.; WERNECK, G. L. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002.

- MEDINA FRANCO, H.; VASCONEZ, L.O.; FIX, J.; HESLIN, M. J.; BEENKEN, S. W.; BLAND, K. I. et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. **Ann Surg**, 235:814-9, 2002.
- NEWMAN, L. A.; KUERER, H. M.; HUNT, K. K.; KROLL, S. S.; AMES, F. C.; ROSS, M. I. et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. **Ann Surg Oncol**, 5:620-6, 1998.
- OLIVIER, W. M.; HAZEN, A.; LEVINE, J. P.; SOLTANIAN, H.; CHUNG, S.; GURTNER, G. C. Reliable assessment of skin flap viability using orthogonal polarization imaging. **Plast Reconstr Surg**, 112:547-55, 2003.
- PATTEY, D.H. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated between 1930-1943. **Br J Cancer**, 260-9, 1967.
- PENNISI, V. R.; CAPOZZI, A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1244 patientes. **Ann Plast Surg**, 12:340, 1984.
- PETIT, J. Y.; VERONESI, U.; ORECCHIA, R.; REY, P.; DIDIER, F.; GIRALDO, A. ; et. al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. **Tumori**, 89:288-91, 2003.
- RIVADENEIRA, D.E.; SIMMONS, R.M.; FISH, S.K.; GAYLE, L.; LA TRENTA, G.S.; SWISTEL, A. et al. **Cancer J**, 6:331-5, 2000.
- SAS Institute Inc. SAS/STAT software changes and enhancements though release 8.2. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1999-2001.

SIMMONS, R. M.; FISH, S. K.; GAYLE, L.; LA TRENTA, G.; SWISTEL, A.; CHISTOS, P. et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. **Ann Surg Oncol**, 6: 676-81, 1999.

SIMMONS, R. M. Skin-sparing mastectomies. **Am J Surg**, 180:290-3, 2000.

SIMMONS, R. M.; BRENNAN, M.; CHRISTOS, P.; KILNG, V.; OSBORNE, M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? **Ann Surg Oncol**, 9:165-8, 2002.

SIMMONS, R. M.; HOLLENBECK, S. T.; LATRENTA, G. S. Areola-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. **Ann Plast Surg**, 51:547-51, 2003.

SINGLETERY, S. E. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: the M. D. Anderson Cancer Center experience. **Ann Surg Oncol**, 3: 411-6, 1996.

SLAVIN, S. A.; SCHNITT, S. J.; DUDA, R. B.; HOULIHAN, M.J.; KOUFMAN, C. N.; MORRIS, D.J. et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. **Plast Reconstr Surg**, 102:49-62, 1998.

SPIEGEL, A. J.; BUTLER, C. E. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. **Plastic Reconstr Surg**, 111:706-11, 2003.

STRADLING, B. L.; AHN, M.; ANGELATS, J.; GABRAM, S.G. Skin-sparing mastectomy with sentinel lymph node dissection. **Arch Surg**, 136:1069-75, 2001.

TOTH, B. A.; LAPPERT, P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. **Plast Reconstr Surg**, 87:1048-53, 1991.

TOTH, B. A.; FORLEY, B. G.; CALABRIA, R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. ***Plast Reconstr Surg***, 104:77-84, 1999.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. ***Lancet***, 349:1864-7, 1997.

VERONESI, U. Tratamento do carcinoma primário de mama. In: VERONESI, U. **Mastologia oncológica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p.296-300.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; GRECO, M.; SACOZZI, R.; LUINI A. et al. – Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. ***N Engl J Med***, 347:1227-32, 2002.

VERHEYDEN, C.N. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. ***Plast Reconstr Surg***, 101:1494-500, 1998.

UICC. União Internacional de Combate Ao Câncer. **Câncer de mama**. Rio de Janeiro, 1991. p.159-278.

WILKINS E.G.; CEDERNA, P.S.; LOWERY, J.C.; DAVIS, J. A.; KIM, H.M.; ROTH, R.S. et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. ***Plast Reconstr Surg***, 106:1014-22, 2002.

WOLFE, J.N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. ***Am J Roentgenol***, 126:1130-9, 1976.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **World Medical Association Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects**. Republic of South Africa, 1996.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

8. Anexos

8.1. ANEXO 1 – CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Foi realizado o cálculo da amostra segundo a prevalência. O n depende do erro amostral que foi escolhido como sendo de 13%, ou seja, baseando-se em uma prevalência de tecido glandular mamário residual de 22% (BARTON et al., 1991). Aplicando as fórmulas abaixo, encontrou-se $n = 39$ com intervalo de confiança de 95% (limite inferior de 9% e superior de 35%).

O nível de significância foi de 5%.

Com $n = 39$, teremos 95% de chance do valor da prevalência estar situado entre 9% e 35%, o que conferirá coerência estatística para os cálculos (MEDRONHO et al., 2002).

FÓRMULAS:

1. Intervalo de Confiança : $\hat{P} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} \leq P \leq \hat{P} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$

2. Tamanho Amostral: $n = \frac{z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{e^2}$

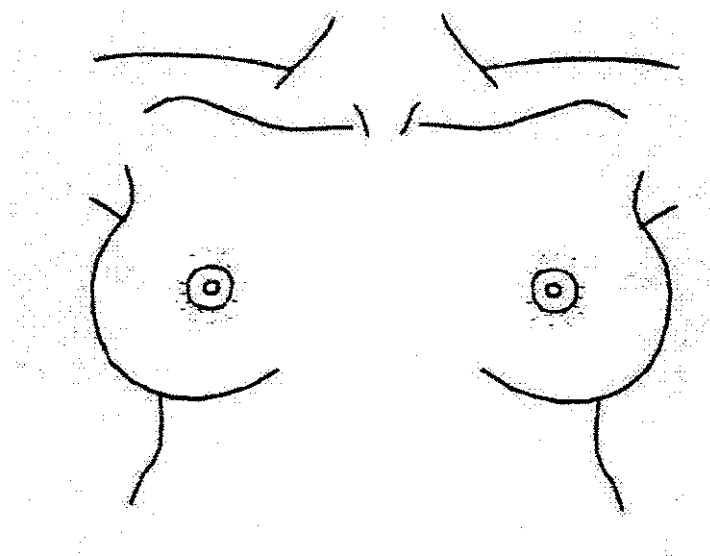
8.2. ANEXO 2 - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO – PESQUISA

“AVALIAÇÃO DO TECIDO MAMÁRIO RESIDUAL NO RETALHO CUTÂNEO DAS MASTECTOMIAS COM PRESERVAÇÃO DE PELE”

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO – PESQUISA

Caso no.

Data / /



Observações:

Nome:

HC:

8.3. ANEXO 3 – ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE MAMA

ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE MAMA (UICC, 1991)

T Tumor Primário	
TX Tumor primário não pode ser avaliado	
T0 Ausência de evidência de tumor primário	
Tis Carcinoma <i>in situ</i>	
T1 Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão	T1a: $\leq 0,5$ cm T1b: $> 0,5 - 1,0$ cm T1c: $1 - 2,0$ cm
T2 Tumor $> 2 - 5,0$ cm na maior dimensão	
T3 Tumor $> 5,0$ cm na maior dimensão	
T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele	T4a: extensão à parede torácica T4b: edema, ou ulceração da pele da mama, ou nódulos satélites na pele da mesma mama T4c: T4a e T4b simultâneos T4d: carcinoma inflamatório de mama
N Linfonodos Regionais	
NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados	
N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais	
N1 Metástase em linfonodo axilar ipsilateral móvel	
N2 Metástase em linfonodo axilar ipsilateral fixado a outro ou a outras estruturas	
N3 Metástase em linfonodo mamário interno ipsilateral	
M Metástases	
MX Presença de metástase a distância não pode ser avaliada	
M0 Ausência de metástase a distância	
M1 Metástase a distância	

8.4. ANEXO 4 - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“AVALIAÇÃO DO TECIDO MAMÁRIO RESIDUAL NO RETALHO CUTÂNEO DAS MASTECTOMIAS COM PRESERVAÇÃO DE PELE”

Eu, _____, fui informada que para algumas pacientes com câncer de mama, é possível realizar um tipo de cirurgia que compreende a mastectomia, ou seja, a retirada de toda a mama – pele, aréola, mamilo e glândula mamária, seguida da reconstrução com cirurgia plástica. Esta reconstrução, dependendo de cada caso, pode ser feita com próteses ou com tecido – pele, gordura e músculos - da própria paciente, geralmente, a porção inferior do abdômen ou superior das costas.

Fui informada também que, em quase todos os casos, quanto mais pele sobrar na região da mastectomia, melhor é o resultado cosmético final da reconstrução com a cirurgia plástica. Para ficar mais pele sobrando, a cirurgia é mais trabalhosa e o cirurgião deve tentar separar da pele o máximo de glândula mamária possível, para evitar um risco aumentado da doença voltar nesta região.

Neste projeto de pesquisa, o cirurgião fará a mastectomia com o máximo de preservação de pele possível, no entanto, ao final da cirurgia ele irá retirar a pele restante e enviar para o médico patologista para avaliar se havia ou não ainda parte da glândula mamária nesta pele. Neste caso, o resultado final da cirurgia será exatamente como tem sido feito até hoje neste hospital, ou seja, a mastectomia com retirada de pele e reconstrução plástica no mesmo tempo da cirurgia. O tratamento e o seguimento posterior não sofrerão nenhuma modificação decorrente desta pesquisa.

Pelo que me foi comunicado, a vantagem desta pesquisa será obter informações sobre a pele que ficaria no caso da nova técnica cirúrgica que está sendo estudada, e isto poderia beneficiar futuramente as pacientes, pois se for comprovado que não existe tecido da glândula mamária e outros fatores de

risco para que a doença volte com esta técnica cirúrgica que preserva a pele, este tipo de cirurgia poderá ser implantado e as pacientes poderão se beneficiar com um resultado cosmético melhor.

Também fui informada de que o pesquisador ao apresentar os resultados da pesquisa em congressos ou publicações não fará referência ao meu nome e que em qualquer momento posso abandoná-la sem nenhum prejuízo ao meu atendimento e tratamento.

Concordo, portanto, em participar da pesquisa.

Campinas, ____ de ____ de ____

Dr. Renato Torresan
Pesquisador principal

Telefones para contatos:

1. Pesquisador Principal: 3788-9305
2. Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas: 3788-8936

8.5. ANEXO 5 - FICHA PRÉ-OPERATÓRIA

“AVALIAÇÃO DO TECIDO MAMÁRIO RESIDUAL NO RETALHO CUTÂNEO DAS MASTECTOMIAS COM PRESERVAÇÃO DE PELE”

FICHA PRÉ-OPERATÓRIA

Caso no.

Data / /

Dados Pessoais

1. Idade: anos

2. Peso: kg

3. Altura: cm

4. IMC: kg/cm²

5. Estado menopausal: ☐ 1. pré-menopausa 2. pós-menopausa

6. Estádio clínico: T ☐ N ☐ M ☐ Ec:

7. Volume da mama: ☐ 1. pequena 2. média 3. grande

Dados da Cirurgia

8. Tipo de cirurgia: ☐ 1. MRM 2. MT + NI 3. MT

9. Tipo de incisão: ☐ 1. peri-areolar 2. elipse
3. peri-areolar com prolongamento axilar
4. "T" invertido

10. Tempo da mastectomia: minutos

11. Cirurgião:

Nome:

HC:

8.6. ANEXO 6 - FICHA DE AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

“AVALIAÇÃO DO TECIDO MAMÁRIO RESIDUAL NO RETALHO CUTÂNEO DAS MASTECTOMIAS COM PRESERVAÇÃO DE PELE”

FICHA DE AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Espessura do retalho: mm borda interna mm borda externa

Descrição dos achados:

1. **QSE** UDLT ☐ sim ☐ não

Em qual(is) lâmina(s) n^{os}. : _____

Quantidade de UDTL

Se UDTL presente:

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

2. **QSI** UDLT ☐ sim ☐ não

Em qual(is) lâmina(s) n^{os}. : _____

Quantidade de UDTL

Se UDTL presente:

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: mm alteração epitelial: _____

3. QIE UDLT ☐ sim ☐ não

Em qual(is) lâmina(s) n^{os}. : _____

Quantidade de UDTL ☐☐☐

Se UDTL presente:

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

4. QII UDLT ☐ sim ☐ não

Em qual(is) lâmina(s) n^{os}. : _____

Quantidade de UDTL ☐☐☐

Se UDTL presente:

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

lâmina no. ____ distância da borda: ☐☐☐☐ mm alteração epitelial: _____

OBSERVAÇÕES:

Nome:

HC:

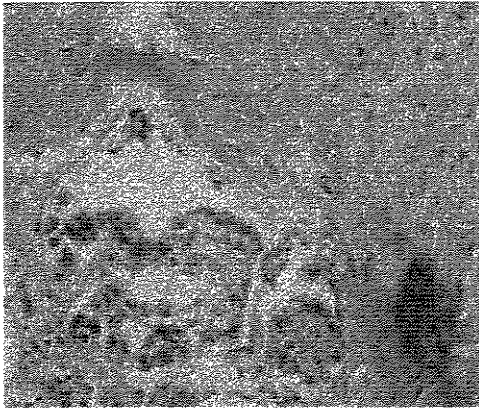
8.7. ANEXO 7 – DESCRIÇÃO DOS CASOS COM PELE COMPROMETIDA

CARACTERÍSTICAS	CASO 01	CASO 06	CASO 31	CASO 37
Idade (anos)	37	52	42	44
IMC (kg/m ²)	25,0	26,3	24,9	23,9
Status menopausal	pré	pós	pré	pré
Volume da mama	média	grande	grande	média
Densidade mamográfica	alta	baixa	baixa	alta
Localização do tumor*	QSE	QSE	QSI	QSE
Tamanho do tumor (cm)	2,5	2,5	3,5	0,7
Avaliação clínica da axila	N1	N0	N0	N0
Estádio clínico	II B	II A	II A	0 – Tis
Diagnóstico prévio - biópsia	incisional	excisional	percutânea	excisional
QT neoadjuvante	não	não	sim	não
Tipo de cirurgia	MRM	MRM	MRM	MT + N1
Tipo de incisão	elíptica	elíptica	elíptica	periareolar
Linfodos axilares acometidos	3/15	2/11	7/26	0/8
Neoplasia residual na mama**	CDI 2,5 cm	—	CDI 1,5cm invasão focal pele	pequeno foco de CDIS
Estádio patológico	II B	II B	IIIB	I
CDIS associado ao CDI	sim	Sim	não	sim
Comp. intraductal extenso	não	Não	não	não
Espessura média pele (mm)	6,0	7,0	6,5	7,5
No. UDTL na pele	20	13	29	55

* QSE : quadrante súpero-externo / QSI : quadrante súpero-interno

**CDI : carcinoma ductal invasor

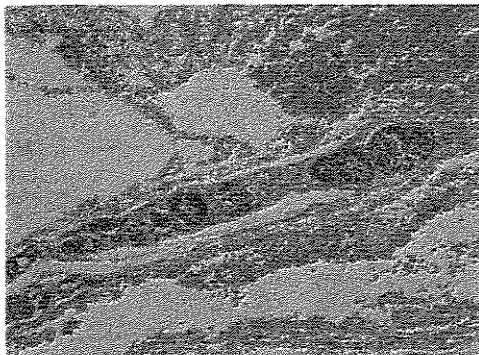
CASO 01



Esquerda: foco de carcinoma ductal invasivo, sólido, em área de fibrose cicatricial
Foto-microscópio Nikon, 40X – lâmina B-5723/03

Direita: carcinoma ductal invasivo, aspecto tubular, em área de fibrose cicatricial
Foto-microscópio Nikon, 40X – lâmina B-5723/03

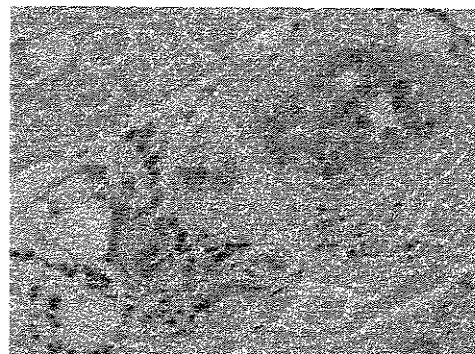
CASO 06



Esquerda: focos de carcinoma lobular *in situ*, tipo A (clássico), em área de hemorragia contendo hemáceas
Foto-microscópio Nikon, 20X – lâmina B-6646/03

Direita: carcinoma lobular *in situ*, com distensão e obliteração da luz de ductos terminais por células contendo núcleos pequenos e uniformes
Foto-microscópio Nikon, 25X – lâmina B-6646/03

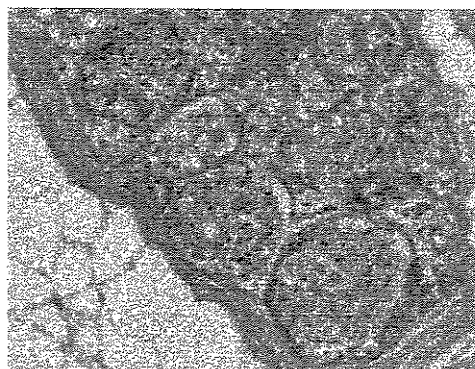
CASO 31



Esquerda: carcinoma ductal invasivo, com aspecto cordonal e cribriforme, infiltrando tecido fibroso cicatricial
Foto-microscópio Nikkon, 10X – lâmina B11453/03

Direita: detalhe das células do carcinoma ductal invasivo, formando cordões e estrutura cribriforme, infiltrando tecido fibroso
Foto-microscópio Nikkon, 40X – lâmina B11453/03

CASO 37



Esquerda: carcinoma ductal *in situ* do tipo sólido, alto grau (grau nuclear 3) envolvendo UDTL
Foto-microscópio Nikkon, 25X – lâmina B002/04

Direita: detalhe das células do carcinoma ductal *in situ* com núcleos volumosos, hipercoreados e citoplasma escasso, distendendo e obliterando a luz de ductos
Foto-microscópio Nikkon. 40X – lâmina B002/04
