

A influência do silicone na gênese do câncer de mama

The influence of silicone implants on breast malignancies

Luiz Claudio S Thuler,¹ Paulo Roberto Leal,² Célia Regina A Costa³ e R Anlicoara⁴

Resumo

Embora os implantes de silicone fossem usados nos Estados Unidos da América desde o início dos anos 60 para aumento ou reconstrução das mamas, sua ação carcinogênica foi mais intensamente questionada a partir dos resultados de um estudo experimental em cobaias, realizado em 1987, que os associou ao desenvolvimento de sarcomas. Em 1992, apoiado nas escassas descrições de casos isolados existentes na época, o *Food and Drug Administration* (FDA) decretou moratória ao uso dessas próteses. Neste artigo, os autores apresentam uma ampla revisão da literatura médica sobre a associação entre o uso de próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama com base em informações científicas consistentes e substanciais provenientes da experiência clínica, de relatos de casos, de estudos epidemiológicos e revisões sistemáticas de textos técnicos e científicos, e concluem que não há evidência científica de que exista associação causal entre implantes mamários de silicone e o risco de desenvolvimento subsequente de câncer de mama.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; cirurgia; implantes de mama; silicones; fatores de risco.

Abstract

Although silicone implants had been used in United States of America since the beginning of the 60s for breast augmentation or reconstruction, its carcinogenic action was strongly argued from the results of experimental studies in 1987, where a relationship with the development of sarcomas was suggested. In 1992 based on a non-representative number of cases, the Food and Drug Administration declared a moratorium for the use of those devices. In this article, the authors present a broad review of medical literature about the association between the use of breast silicone prosthesis and the development of breast cancers, supported by substantial and consistent scientific information gathered from clinical experiences, case reports, epidemiological studies and systematic reviews of specific issues, and conclude that there is no scientific evidence that risk of cancer occurrence can be related to silicone implants.

Key words: breast neoplasms; surgery; breast implants; silicones; risk factors.

¹Chefe da Divisão de Ações de Detecção Precoce do Instituto Nacional de Câncer.

²Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do Instituto Nacional de Câncer. *Enviar correspondência para P.R.L.* Instituto Nacional de Câncer, Serviço de Cirurgia Plástica Reparadora e Microcirurgia, Praça da Cruz vermelha 23, 8º andar; 20230-130 Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

E-mail: prleal@inca.gov.br

³Responsável pela Área de Detecção Precoce do Câncer de Mama do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

⁴Residente do Serviço de Cirurgia Plástica do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) é o órgão do Ministério da Saúde, vinculado à Secretaria de Assistência à Saúde, responsável por desenvolver e coordenar ações integradas para prevenção e controle do câncer no Brasil. Tais ações são de caráter multidisciplinar e compreendem a assistência médico-hospitalar prestada direta e gratuitamente aos pacientes com câncer no âmbito do SUS, e a atuação em áreas estratégicas como a prevenção e detecção precoce, a formação de profissionais especializados, o desenvolvimento da pesquisa e a informação epidemiológica. Dentro deste contexto, compete ao INCA assistir o Ministro de Estado da Saúde na formulação da política nacional de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer, sendo seu papel posicionar-se acerca dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer.

Frente aos recentes questionamentos sobre a existência de uma associação entre o uso de próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama, o diretor geral do Instituto Nacional de Câncer constituiu um grupo de trabalho para estudar a influência do silicone na gênese do câncer de mama.

BASES HISTÓRICAS

Os implantes de silicone têm sido usados nos Estados Unidos da América desde o início dos anos 60 para aumento ou reconstrução das mamas.¹ Numerosas complicações têm sido descritas como consequência do seu uso: infecção e contratura do tecido circunjacente, desconforto, dor, aparência anormal da mama, ruptura do implante, escapamento do silicone, migração do silicone para tecidos vizinhos e distantes e desenvolvimento de resposta imunológica.² Dentre os efeitos crônicos resultantes dos distúrbios imunológicos, tem-se especulado em torno do desenvolvimento de câncer.

A ação carcinogênica do silicone foi mais intensamente questionada após 1987, quando resultados de um estudo experimental realizado pela *Dow Corning Corporation*, para testar a toxicidade e a carcinogênese do gel de silicone mostraram que aproximadamente 23% das cobaias desenvolveram sarcomas no local do implante. Embora técnicos do *Food and Drug Administration* (FDA) afirmassem, em 1992, a irrelevância para humanos²⁻⁵ com base no desconhecimento das consequências do uso das próteses de silicone e na ausência de evidências científicas para que se pudesse descartar sua associação com o câncer de mama e outras doenças sistêmicas, o Dr. Kessler, chefe do FDA,

decretava a moratória ao uso dessas próteses, com distintas exceções para populações especiais de mulheres.⁶ Desde essa época, numerosos estudos têm sido publicados sobre o assunto, não sendo possível associar o seu uso ao desenvolvimento do câncer de mama.

O ESTABELECIMENTO DE RELAÇÕES CAUSAIS

O conceito de doença

Por definição, para que se considere a existência de uma doença devem ser cumpridos pelo menos dois dos critérios apresentados a seguir:

- Um ou vários agentes causais;
- Um grupo de sinais e sintomas;
- Alterações anatômicas ou patológicas produzidas na pessoa.

O conceito de causa

Três domínios de informação são usualmente examinados para avaliar questões de causalidade na área da saúde: medicina, epidemiologia e toxicologia.¹ Os médicos questionam-se se seus pacientes com determinada doença foram expostos a possíveis agentes causais; os epidemiologistas observam se houve um aumento estatisticamente significativo da associação entre a doença e a exposição estudada; enquanto os toxicologistas questionam-se se há experimentos controlados capazes de demonstrar e prover de explicação mecânica à associação em questão.

Quando se deseja estabelecer uma correlação entre um agente causal e o desenvolvimento de uma doença, torna-se necessário que os postulados de Henle-Koch,⁷ desenvolvidos no século XIX e dirigidos inicialmente às associações na área das doenças infecciosas, sejam cumpridos:

- O organismo deve ser encontrado em todos os casos da doença em questão;
- O organismo deve ser isolado de pacientes com a doença e crescer em meio de cultura;
- Quando uma cultura pura for inoculada em animais susceptíveis ou no homem, a doença deve se reproduzir.

Ocorre que, na prática, quando se trata de exposições não infecciosas, como as ambientais, as inferências biológicas não podem ser estabelecidas com base no postulado apresentado. Objetivando responder à necessidade estabelecida, Evans propôs alterações nos postulados originais, criando os postulados de Henle-Koch-Evans, amplamente aceitos atualmente como critérios válidos para se definir a causa biológica da

doença:

- A prevalência da doença deve ser significativamente mais alta nas pessoas expostas à causa em questão que entre os controles a ela não expostos;
- A exposição à causa deve ser mais freqüente entre pessoas com a doença que entre os controles sem a doença;
- A incidência da doença deve ser significativamente mais elevada no grupo de expostos ao agente causal estudado;
- Do ponto de vista temporal, a doença deve ser posterior à exposição ao agente causal estudado;
- Após a exposição ao agente estudado deve-se observar na pessoa um gradiente biológico de respostas;
- Uma resposta mensurável deve ser observada na pessoa após a exposição ao agente causal (por exemplo: alteração em exames laboratoriais);
- A doença deve ser reproduzível experimentalmente em animais ou no homem;
- A eliminação ou modificação da causa estudada deve diminuir a incidência da doença;
- Práticas de prevenção ou a modificação da exposição da pessoa deve resultar em redução ou eliminação da doença;
- Todas as relações e achados devem fazer sentido biológico e epidemiológico.

Esses postulados de Henle-Koch-Evans não são capazes de prover uma completa base para o estabelecimento de uma relação causal, recorrendo-se à quantificação do risco associado à exposição ao fator em estudo ao qual se deseja atribuir a causação da doença.

Na prática, a comprovação da associação entre um determinado fator e a alteração na saúde por ele provocada é realizada de forma experimental. Uma vez que não é possível realizar estudos experimentais onde pudesse ser comprovada a associação entre as próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama, esta associação é medida por meio de estudos epidemiológicos, utilizando-se como medidas de risco, o risco relativo e o risco atribuível.

Os estudos epidemiológicos

Há dois grandes grupos de estudos epidemiológicos: os experimentais e os observacionais.

Os estudos experimentais, também conhecidos como ensaios clínicos, partem do princípio de que um grupo de pacientes será intencionalmente exposto ao fator que se está estudando (geralmente um novo medicamento, uma nova vacina ou uma intervenção como a colocação de flúor na água de uma localidade), enquanto um outro grupo de pacientes é exposto a uma outra intervenção

ou a nenhum tipo de intervenção. Esses estudos devem ser eticamente justificados; no caso específico da exposição da população aos efeitos do tabagismo, não o seriam. Não haveria amparo ético na exposição intencional de pessoas ao hábito tabágico, com intuito de pesquisa científica.

Por outro lado, os estudos epidemiológicos em que não há exposição experimental de pessoas são conhecidos como estudos observacionais. Nesse grupo de estudos encontram-se os estudos de coorte, estudos do tipo caso-controle e estudos transversais, todos esses aplicáveis à questão objeto dessa consulta, ou seja, associação entre implante de silicone e câncer de mama. A partir dos estudos de coorte e dos estudos caso-controle pode-se quantificar o risco de adoecimento, enquanto os estudos transversais possibilitam identificar a exposição, na população, ao tabagismo.

A medida do risco

As relações entre fatores de risco e doenças são medidas comparando-se o risco de adoecer (probabilidade de adoecer) entre pessoas expostas a um fator, com o risco de adoecer entre pessoas não expostas a este fator. A divisão dos valores obtidos nos estudos epidemiológicos para o risco de adoecer entre expostos e não expostos a um determinado fator chama-se risco relativo. Sendo o risco ou probabilidade de morrer/adoecer entre expostos (ao tabagismo, por exemplo) maior do que a probabilidade entre não expostos, a razão de riscos será maior do que um. Quando em vários estudos epidemiológicos realizados em diferentes populações a razão de riscos for consistentemente maior do que 1, a comunidade científica passa a reconhecer que a probabilidade de doença entre expostos é maior do que entre não expostos e, portanto, esse agente da exposição passa a ser considerado um fator de risco para a doença em questão. Quanto maior a magnitude do risco relativo observado, maior a associação entre o fator estudado e a doença. Quando o risco relativo é maior que 10 pode-se ter certeza da existência de uma relação causal. Quando se trata de estudos do tipo caso-controle, uma aproximação do risco relativo (gerado exclusivamente pelos estudos de coorte) é a razão dos produtos cruzados ou "*odds ratio*".

Por outro lado, o risco atribuível representa a proporção de doença que pode ser estatisticamente atribuível ao fator estudado. Assim, a constatação de que 46% dos casos de úlcera digestiva podem ser atribuídos ao hábito de fumar nos leva a concluir que, eliminado esse fator, esses casos (46% do total) deixariam de existir.

A ASSOCIAÇÃO ENTRE PRÓTESES MAMÁRIAS DE SILICONE E O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE MAMA

Relatos clínicos

Em 1961, a análise de um questionário enviado a cirurgiões norte-americanos envolvidos em 7.500 mamoplastias (para redução ou aumento das mamas) mostraram que casos de câncer de mama tanto eram diagnosticados no momento da cirurgia como no acompanhamento das pacientes submetidas à mamoplastia. No ano seguinte, uma nova enquete mostrou não haver casos de malignidade em 16.600 pacientes implantadas. Uma nova investigação realizada em 1970 em diferentes países mostrou apenas um caso de carcinoma de mama em 10.636 pacientes submetidas à cirurgia de aumento das mamas.¹ Além disso, outros relatos de casos clínicos têm referido o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres usuárias de próteses mamárias de silicone.⁸⁻¹⁶

Estudos epidemiológicos

Inúmeros estudos epidemiológicos baseados em emparelhamento de registros (*record linkage*) têm estudado a associação causal entre a exposição a próteses de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama. O primeiro destes estudos, publicado em 1986¹⁷ e atualizado em 1992, 1997 e 2000,¹⁸⁻²⁰ consistiu da análise de uma coorte de 3.111 mulheres submetidas à cirurgia plástica em uma das 35 clínicas de Los Angeles - EUA incluídas na análise. Nesse estudo observaram-se incidências do câncer de mama ou de outras topografias menores que aquelas esperadas após um acompanhamento por um período mediano de 10,6 anos.

Em outro estudo abordando uma coorte de 11.676 mulheres que receberam implantes mamários em Alberta - Canadá, entre 1973 e 1986,²¹ demonstrou-se que, após um seguimento médio de 11,2 anos, a taxa de incidência do câncer de mama foi inferior àquela estimada. Esses dados foram posteriormente reanalisados, corroborando-se os resultados anteriormente divulgados.²²

Num terceiro estudo baseado em uma coorte de 824 mulheres que receberam implantes mamários na Dinamarca, no período compreendido entre 1977 e 1989, foram observados, após um seguimento médio de 6,9 anos, 8 casos de câncer, enquanto eram esperados 13,6 casos, resultando uma Razão de Incidência Padronizada de 0,59.²³

No que diz respeito ao câncer de mama, os números de casos foram de 1 e 4,2 respectivamente, sendo a

razão de 0,24. Uma atualização posterior desse estudo baseada em um maior número de observações (1.135) e em maior tempo de seguimento (8,4 anos) confirmou a ausência de associação entre o uso de implantes mamários e o desenvolvimento de câncer de mama²⁴

Mais recentemente um estudo realizado em Connecticut (EUA), com um tempo de seguimento em torno de cinco anos, mostrou que os implantes de silicone não são carcinogênicos.²⁵

Além disso, um estudo ecológico utilizando os dados do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) mostrou que não há evidência do aumento do risco de sarcoma de mama em mulheres usuárias de implantes mamários.²⁶

Três diferentes estudos do tipo caso-controle questionaram a associação entre a exposição às próteses de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama, concluindo pela sua ausência.^{2,27,28}

Na Tabela 1 apresentamos uma síntese dos principais estudos epidemiológicos nos quais foram analisadas as possíveis associações entre câncer de mama e os implantes de silicone.

Posicionamento de organismos internacionais

Em monografia recentemente publicada, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) refere que, apesar dos mais de 30 relatos isolados de câncer de mama seguindo-se ao uso de próteses, as evidências sugerem falta de efeitos carcinogênicos em humanos.²⁹ É importante ressaltar que, para este órgão, os graus de evidência científica para os efeitos carcinogênicos são apresentados de acordo com as seguintes categorias:

- evidência suficiente de efeito carcinogênico: quando estudos de qualidade mostram uma relação positiva entre a exposição e o câncer;
- evidência limitada de efeito carcinogênico: quando os estudos mostram que há uma associação positiva entre a exposição e o agente, mas não podem ser descartados o acaso e problemas metodológicos como os vieses e confusões;
- evidência inadequada de efeito carcinogênico: quando os estudos disponíveis são de qualidade, consistência ou poder estatístico insuficiente para permitir conclusões acerca da presença ou ausência de associação causal;
- evidência sugestiva de falta de efeito carcinogênico: quando há vários estudos adequados cobrindo os diferentes níveis de exposição e são consistentes em não mostrar uma associação positiva entre a exposição ao agente e o câncer estudado.

Ainda segundo a IARC, os cinco estudos de coorte

Tabela 1. Síntese dos estudos epidemiológicos da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.

Autor, ano (tipo de estudo)	Local	Nº de mulheres	Tempo de seguimento	Risco de Câncer	Razão de incidência padronizada (RIP) ou odds ratio (OR)	Conclusão
DEAPEN & BRODY, 1995 (record linkage)	Los Angeles (EUA)	3.112 (implantes)	10,6 anos	Incidência: esperada = 31,7 casos observada = 21 casos	RIP: 0,66	Não há aumento na incidência do câncer de mama seguindo-se a implante para aumento das mamas
DEAPEN et al., 1997 (record linkage)	Los Angeles (EUA)	3.182 (implantes)	14 anos	—	RIP: 0,63	idem
BERKEL et al., 1992 (record linkage)	Alberta Cancer Board (Canadá)	11.676 (implantes)	10,2 anos	Incidência: esperada = 86,2/100.000 observada = 47,6/100.000	RIP: 0,48	Mulheres com implante de silicone têm um risco de câncer de mama menor que a população geral
MCLAUGHLIN et al., 1994 (record linkage)	Dinamarca	824	6,7 anos	Casos observados = 1 Casos esperados = 4,2	RIP: 0,24	Risco de câncer de mama diminuído em mulheres com implantes
BRYANT & BRASHER, 1995 (record linkage)	Dinamarca	Reanálise dos dados do estudo anterior	Idem	—	RIP: 0,58 a 0,85 (dependendo do período de indução)	A incidência de câncer de mama em mulheres com implantes não é maior que aquela da população geral
MCLAUGHLIN et al., 1995 (record linkage)	Suécia	1756	11,7 anos	Casos observados = 7 Casos esperados = 11,2	RIP: 0,63	Risco de câncer de mama diminuído em mulheres com implantes
FRIIS et al., 1997 (record linkage)	Dinamarca (atualização do anterior)	1.135	8,4 anos	Casos observados = 8 Casos esperados = 7,8	RIP: 1,0	Não foi confirmada a redução do risco com aumento do tempo de seguimento
KERN et al., 1997 (record linkage)	Connecticut (EUA)	680 implantes	4,6 a 5,4 anos	Com implante: 0,59% Sem implante: 0,88%	RIP: 0,67	Implantes de silicone não são carcinogênicos
ENGEL et al., 1995 (ecológico)	SEER (EUA)	1973-81: 54.819* 1981-90: 509.474*	> 10 anos	Incidência (1973-81) = 0,13 Incidência (1981-90) = 0,12	—	Não há evidência de aumento do risco de sarcoma de mama em usuárias de implantes mamários de silicone
MALONE et al., 1992 (caso-controle)	Washington	Casos = 1097 Controles = 1170	—	Nº expostos = 7 Nº expostos = 15	OR = 0,2 (50 a 64 anos) OR = 0,8 (21 a 44 anos)	—
PETIT et al., 1993 (caso-controle)	Inst. Gustave-Roussy (França)	146 (implantes) 146 (controles)	—	Incidência = 12 casos Incidência = 10 casos	OR = 1,1	Os resultados não suportam a hipótese do efeito carcinogênico dos implantes com silicone.
BRINTON et al., 1996 (caso-controle)	—	Casos = 2174 Controles = 2009	—	Nº expostos = 36 Nº expostos = 44	OR = 0,6	—

*estimativa do número de usuárias de prótese mamária.

nos quais foram envolvidas mais de 18.000 mulheres tratadas com próteses cirúrgicas de silicone (ou poliuretano) para aumento cosmético das mamas, conduzidos no Canadá, Dinamarca, Suécia e Estados Unidos, consistentemente relataram ausência de evidência de risco aumentado de câncer de mama.²⁹ Na verdade, o resultado combinado dos 4 maiores estudos mostra uma redução de risco da ordem de 25%.

Por outro lado, o *European Committee on Quality Assurance and Medical Devices in Plastic Surgery* (EQUAM) informou, em seu relatório de 23 de junho de 2000, que o silicone continua a ser amplamente usado e que estudos médicos não demonstraram associação entre silicone e câncer ou qualquer outra doença maligna.³⁰

Além disso, o *National Science Panel*, em 1998, usando mais de 3.600 documentos, livros e textos técnicos da indústria; o *Independent Review Group*, em 1998, baseado em 1.026 referências científicas; e o *Institute of Medicine*, em 1999, apoiado em 2.200 a 2.300 artigos científicos publicados, 1.000 a 1.100 textos técnicos da indústria, livros, cartas, representações de entidades científicas e

mulheres com implantes, foram unânimes em concluir que os implantes mamários com silicone não estão associados a um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama.³¹

Além disso, diferentes revisões sistemáticas da literatura (Tabela 2) foram conduzidas por organismos internacionais como o *Food and Drug Administration*,³² o *National Cancer Institute*² e por grupos independentes³³⁻³⁶ mostrando, de forma incontestável, não haver associação entre o uso de implante de silicone e o aumento do risco de desenvolver de câncer de mama.

CONCLUSÃO

Com base em informações científicas consistentes e substanciais provenientes da experiência clínica e de relatos de casos, estudos epidemiológicos e revisões sistemáticas de textos técnicos e científicos, a comissão concluiu que não há evidência científica de que exista associação causal entre implantes mamários de silicone e o risco de desenvolvimento subsequente de câncer de mama.

Tabela 2. Síntese das revisões da literatura da associação entre câncer de mama e implantes de silicone.

Organismo / autor, ano	Local	Conclusão
IARC, 1999	França	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
National Science Panel, 1998	EUA	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Independent Review Group, 1998	Reino Unido	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Institute of Medicine, 1999	Washington (EUA)	Não há associação entre a exposição a próteses mamárias de silicone e o desenvolvimento de câncer de mama
Silverman et al, 1996	<i>Food and Drug Administration</i> (EUA)	A taxa de câncer de mama não parece ser aumentada em mulheres com implantes de silicone
Brinton & Brown, 1997	<i>National Cancer Institute</i> (EUA)	O risco de câncer de mama parece estar reduzido nas mulheres que receberam implantes de silicone. Mulheres com implantes mamários não parecem ter câncer mais avançado no momento do diagnóstico ou pior prognóstico
Samdal et al, 1992	Oslo	Não há evidências de correlação entre implantes de silicone e câncer de mama
Bridges & Vasey, 1993	<i>University of Wisconsin</i> (EUA)	Não há dados para estabelecer uma ligação direta entre silicone e câncer
Gammon & John, 1993	<i>Columbia University</i> (EUA)	Vários estudos não conseguiram confirmar a relação entre implantes mamários de silicone e câncer de mama
Edelman et al., 1995	California (EUA)	Uma revisão de relatos de casos, séries de casos, acompanhamentos por clínicos, estudos caso-controle e de coorte indicam não haver associação entre os implantes de silicone e o aumento do risco do câncer de mama ou um risco de diagnóstico em estádios mais avançados. Não há diferença entre as características do câncer de mama em mulheres com implantes e aquelas da população

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lamm SH. Silicone breast implants and long-term health effects: when are data adequate? *J Clin Epidemiol* 1995;48(4):507-11.
- Brinton LA, Brown SL. Breast implants and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18):1341-9.
- Brinton LA, Toniolo P, Pasternack BS. Epidemiologic follow-up studies of breast augmentation patients. *J Clin Epidemiol* 1995;48(4):557-63.
- Su CW, Dreyfuss DA, Krizek TJ, Leoni KJ. Silicone implants and the inhibition of cancer. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(3):513-8.
- Deapen DM, Brody GS. Augmentation mammoplasty and breast cancer: a five year update of the Los Angeles study. *J Clin Epidemiol* 1995;48(4):551-6.
- Kessler DA. Statement on silicone gel breast implants. Washington: Commissioner of Food and Drugs; 1992.
- Black B, Lilienfeld DE. Epidemiologic proof in toxic tort litigation. *Fordham Law Rev* 1984;52:732-85.
- Hoopes JE, Edgerton MT Jr, Shelley W. Organic synthetics for augmentation mammoplasty: their relation to breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1967;39(3):263-70.
- Bowers DG Jr, Radlauer CB. Breast cancer after prophylactic subcutaneous mastectomies and reconstruction with silastic prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1969;44(6):541-4.
- Gottlieb V, Muench AG, Rich JD, Pagadala S. Carcinoma in augmented breasts. *Ann Plast Surg* 1984;12(1):67-9.
- Lafreniere R, Ketcham AS. Breast carcinoma post-augmentation mammoplasty: therapy with limited surgery and radiation. *J Surg Oncol* 1987;35(2):99-103.
- Bingham HG, Copeland EM, Hackett R, Caffee HH. Breast cancer in a patient with silicone breast implants after 13 years. *Ann Plast Surg* 1988;20(3):236-7.
- Silverstein MJ, Gamagami P, Handel N. Missed breast cancer in an augmented woman using implant displacement mammography. *Ann Plast Surg* 1990;25(3):210-3.
- Maddox A, Schoenfeld A, Sinnett HD, Shousha S. Breast carcinoma occurring in association with silicone augmentation. *Histopathology* 1993;23(4):379-82.
- Daher M, Rizkallah P, Abdel-Hak E. Silicone implants and breast cancer: real or fictitious problem? A case report and review of the literature. *J Med Liban* 1994;42(1):32-6.
- Ko C, Ahn CY, Markowitz BL. Injected liquid silicone, chronic mastitis, and undetected breast cancer. *Ann Plast Surg* 1995;34(2):176-9.
- Deapen DM, Pike MC, Casagrande JT, Brody GS. The relationship between breast cancer and augmentation mammoplasty: an epidemiologic study. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(3):361-8.
- Deapen DM, Brody GS. Augmentation mammoplasty and breast cancer: a 5-year update of the Los Angeles study. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(4):660-5.
- Deapen DM, Bernstein L, Brody GS. Are breast implants anticarcinogenic? A 14-year follow-up of the Los Angeles Study. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(5):1346-53.
- Deapen DM, Hamilton A, Bernstein L, Brody GS. Breast cancer stage at diagnosis and survival among patients with prior breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):535-40.
- Berkel H, Birdsell DC, Jenkins H. Breast augmentation: a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(25):1649-53.
- Bryant H, Brasher P. Breast implants and breast cancer:

- reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med* 1995;332(23):1535-9.
23. McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Olsen J, Møller L. Breast implants, cancer, and systemic sclerosis [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(18):1424.
 24. Friis S, McLaughlin JK, Møller L, Kjølner KH, Blot WJ, Boice JD Jr, et al. Breast implants and cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1997;71(6):956-8.
 25. Kern KA, Flannery JT, Kuehn PG. Carcinogenic potential of silicone breast implants: a Connecticut statewide study. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(3):737-49.
 26. Engel A, Lamm SH, Lai SH. Human breast sarcoma and human breast implantation: a time trend analysis based on SEER data (1973-1990). *J Clin Epidemiol* 1995;48(4):539-44.
 27. Petit JY, Le M, Mouriesse H. Breast augmentation and the risk of subsequent breast cancer [letter]. *N Engl J Med* 1993;328(9):661-3.
 28. Brinton LA, Malone KE, Coates RJ, Schoenberg JB, Swanson CA, Daling JR, et al. Breast enlargement and reduction: results from a breast cancer case-control study. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:269-75.
 29. International Agency for Research on Cancer. Surgical implants and other foreign bodies. Lyon: IARC; 1999. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol.74).
 30. European Committee on Quality Assurance and Medical Devices in Plastic Surgery. In: Consensus declaration on breast implants. 2000 June 23.
 31. Institute of Medicine (US). Safety of silicone breast implants. Washington: National Academy Press; 1999. Available from: www.nap.edu
 32. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1996;124(8):744-56.
 33. Samdal F, Amland PF, Skolleborg KC, Abyholm F. Are silicone breast prostheses dangerous? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992;112(15):1971-3.
 34. Bridges AJ, Vasey FB. Silicone breast implants. History, safety, and potential complications. *Arch Intern Med* 1993;153(23):2638-44.
 35. Gammon MD, John EM. Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):163-8.
 36. Edelman DA, Grant S, Van Os WA. Breast cancer risk among women using silicone gel breast implants. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40(5):274-80.
 37. McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyren O, Adami HO. Silicone breast implants and risk of cancer [letter]? *JAMA* 1995;273(2):116.
 38. Malone KE, Stanford JL, Daling JR, Voigt LF. Implants and breast cancer [letter]. *Lancet* 1992;339:1365.