



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Seguridad Oncológica de los Injertos de Tejido
Adiposo en Procedimientos de Reconstrucción
Mamaria Oncológica**

Claudio Andrés Silva Vergara

Trabajo de Tesis Doctoral

Programa de Doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas

Directores: Luis Grande Posa y Joan Fontdevila Font

Tutor: Luis Grande Posa

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona 2016-2017



INFORME DE LOS DIRECTORES



Universitat Autònoma
de Barcelona

Lluís Grande Posa, Professor Titular de Universitats, adscrit al Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina (unitat Docent de l'Hospital del Mar) i Co-director de la memòria presentada per el senyor Claudio Silva Vergara per optar al títol de Doctor

CONSIDERA

Que el treball que porta per títol “Seguridad oncológica de los injertos de tejido adiposo en procedimientos de reconstrucción mamaria oncológica” és fruit d’una recerca clínica original i és apte per ser presentat i defensat davant del tribunal que la Universitat consideri adient.

En síntesis el treball consta de dos articles originals als que intenta esbrinar el risc oncològic de la tècnica de *lipofilling* a la reconstrucció mamaria. A aquest treballs es demostra que la tècnica és segura i no augmenta el risc de recidives loco-regionals a les pacients amb càncer de mama. D’altra banda, es detecten alguns aspectes que mereixen comentaris i investigacions addicionals, como que el risc sembla incrementat si el *lipofilling* es fa dintre dels primers tres anys de la cirurgia primària i la possibilitat de recidiva en forma de tumor inflamatori.

Barcelona, a 2 de juliol del dos mil disset.

Lluís Grande Posa
Professor Titular de Cirurgia UAB

Joan Fontdevila Font
Professor Associat de Cirurgia UB

“La teoría es asesinada tarde o temprano
por la experiencia”

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvan para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado para llevar a cabo este trabajo. En especial al Profesor Luis Grande Posa, pilar de mi formación como cirujano, quien además como director y tutor de esta investigación me transmitió todo el rigor científico, siendo una ayuda fundamental por su continua orientación, seguimiento y supervisión de la misma. Al Dr. Joan Fontdevila Font, mi otro pilar quirúrgico, por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años, quien me introdujo en el mundo de la cirugía plástica reconstructiva, esforzándose con ahínco en transmitir con su entusiasmo característico, todo lo referente a la técnica del *lipofilling*.

Especial reconocimiento merece el interés mostrado y las largas horas dedicadas a este proyecto a mis amigos y compañeros de residencia del Hospital Clínic de Barcelona; el Dr. Omar Weshahy, el Dr. Jordi Descarrega y la Dra. Marta Yuste, que fueron una extraordinaria ayuda para lograr esta meta. También me gustaría agradecer al Dr. Fernando Burdío del Hospital del Mar, que como cirujano y amigo, tuvo la paciencia de entregarme las herramientas necesarias para el análisis de los datos. A la oncóloga Dra. Montserrat Muñoz, por sus sugerencias y aportes realizados para diseñar el estudio. Quisiera hacer extensiva mi gratitud a todos aquellos que fueron mis compañeros del Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital Clínic de Barcelona; Dr. Tai Sik Yoon, Dr. Alfredo Casaudoumecq, Dr. Mauricio Raigosa, y

Dr. Juan Cruz, quienes utilizando la técnica del *lipofilling* en su actividad clínica diaria, hicieron posible este trabajo de investigación. No puedo dejar de mencionar el cariñoso soporte que he recibido todos estos años de mis amigos del Hospital del Mar, no sólo acogiéndome en esta maravillosa ciudad, sino también ayudándome día a día en mi desarrollo profesional.

Por último y fundamental, un agradecimiento muy especial merece la incondicional comprensión, paciencia y el ánimo recibido de toda mi familia, esposa y sobre todo de ti, Catalina ...por tu tiempo robado...

Muchas gracias !!!

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTE DOCUMENTO

CAE	Células del estroma adiposo
CCM	Cirugía conservadora de mama
CEM	Células madres mesenquimales
CMDA	Células madre derivadas de adipocitos
CMM	Células del estroma mesenquimal
FAC	Fibroblastos asociados al cáncer
FVE	Fracción vascular estromal
ILV	Invasión de vasos linfáticos y vasculares
LF	Lipofilling
MST	Mastectomía
RE	Receptores de estrógeno
RLR	Recidiva loco-regional
RP	Receptores de progesterona
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
QMT	Quimioterapia

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	3
	1. Cáncer de mama	
	1.1. Generalidades	3
	1.2. Factores pronóstico	6
	1.3. Tratamiento del cáncer de mama	12
	2. Reconstrucción de mama	
	2.1. Generalidades	18
	2.2. Reconstrucción con expansor / prótesis	20
	2.3. Reconstrucción con tejido autólogo	22
	3. Injertos de grasa	
	3.1. Generalidades	24
	3.2. Antecedentes históricos del uso de la grasa	26
	3.3. Desarrollo de la técnica de liposucción y lipofilling	30
	3.4. Papel del lipofilling en la reconstrucción de mama	34
	3.5. Propiedades del trasplante de grasa autóloga	41
	3.6. Técnica quirúrgica	44
	3.7. Complicaciones del lipofilling en la mama	49
	3.8. Rol del tejido adiposo en el cáncer local y metastásico	58
	4. Recidiva del cáncer y lipofilling	
	4.1. Generalidades	63
	4.2. Lipofilling después de cirugía radical de mama	63
	4.3. Lipofilling después de la cirugía conservadora de mama	64
	4.4. Lipofilling en la reconstrucción con colgajos	64
	4.5. Lipofilling en pacientes BRCA 1-2 y Her-2	65
	5. Opiniones y consenso de las sociedades científicas	66

II.	HIPÓTESIS	73
III.	OBJETIVOS	77
IV.	ARTÍCULOS	
	1. <i>Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review.</i>	81
	2. <i>Breast cancer recurrence is not increased with lipofilling reconstruction. A case-controlled study.</i>	83
V.	DISCUSIÓN	87
VI.	CONCLUSIONES	105
VII.	BIBLIOGRAFÍA	109

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. CANCER DE MAMA

1.1. Generalidades

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado a nivel mundial y es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres.¹ En España se diagnostican alrededor de 25.000 nuevos casos al año y una de cada ocho mujeres tendrá cáncer de mama a lo largo de su vida.² Afortunadamente desde 1991, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de forma sostenida.³ Por un lado, el cribado del cáncer de mama ha logrado una mayor proporción de casos detectados de forma temprana y, por otra parte, el tratamiento quirúrgico, radioterapéutico y sistémico es cada vez más efectivo.⁴

El cáncer de mama es una patología caracterizada por la proliferación acelerada e incontrolada de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos mamarios. Básicamente existen dos tipos histológicos de cáncer de mama; el más frecuente, que aparece aproximadamente en el 80% de los casos es el carcinoma ductal, que comienza en los conductos que llevan la leche desde la mama hasta el pezón. El otro es el carcinoma lobulillar, desarrollado a partir de los lobulillos de la mama, lugar donde se produce la leche materna. Los demás tipos de cáncer mamario no superan en conjunto el 10 % de los casos, dentro de los cuales están los sarcomas, linfomas, Paget y otros.³ El término “carcinoma *in situ*”, se refiere al tipo de cáncer que se encuentra confinado en la

luz de los ductos o de los lobulillos glandulares, sin invadir los tejidos vecinos. Por su parte, el “carcinoma invasivo” prolifera hasta romper la membrana basal y se extiende hacia los tejidos que rodean a los ductos o lobulillos mamarios, y penetra el tejido circundante. Cuando las células se dividen con rapidez el cáncer tiene un peor pronóstico. Una forma de medir la proliferación celular de un tumor es mediante la presencia de la proteína Ki67, que también indica la susceptibilidad que puede tener a ciertos tratamientos.⁵

Entre los factores de riesgo para contraer un cáncer de mama se incluyen ser mujer, edad avanzada, primera menstruación a temprana edad, menopausia tardía, edad avanzada en el momento del primer parto o no haber dado a luz, antecedentes familiares de cáncer de mama (entre 5 a 10 % de los casos son causados por mutaciones genéticas heredadas), tratamientos hormonales, alcohol y ser de raza blanca entre otras.⁶ Atendiendo al origen, podemos hablar de tres tipos genéricos de cáncer de mama; el esporádico, que son la inmensa mayoría, sin antecedentes familiares (70-80% de los casos), el familiar, con antecedentes familiares pero no atribuibles genéticamente (15-20%), y el hereditario, atribuidos a mutaciones genéticas (5-10%). Dentro de estos últimos, el 40 % se debe a mutaciones del BRCA1 y BRCA2 (“*Breast Cancer susceptibility gen/protein*”).⁶

A finales del siglo XIX, Halsted popularizó la mastectomía radical basada en la creencia de que el cáncer de mama se propagaba de manera organizada, con su inicio a través de la piel, ganglios linfáticos regionales y luego, de forma

hemat6gena, a otros 6rganos. Desafortunadamente, s6lo el 12% de los pacientes tratados con una mastectom6a radical sobrevive a los 10 a6os.⁶ El pobre resultado que se lograba utilizando el enfoque halstediano de forma aislado, as6 como el hecho de que el 20-30% de los pacientes con ganglios negativos desarrollaban enfermedad metast6sica, condujo a la hip6tesis actualmente vigente, donde muchos pacientes con enfermedad en estadio temprano ya tienen una enfermedad micrometast6sica presente al momento del diagn6stico.⁷ El prop6sito de la terapia adyuvante es erradicar estos dep6sitos micrometast6ticos distantes. Por tanto, es esencial ser capaz de estimar el riesgo individual de cada paciente de albergar micromet6stasis cl6nicamente silentes, usando factores pron6sticos conocidos, as6 como poder individualizar la terapia adyuvante id6nea en cada caso.

Los factores pron6sticos deben diferenciarse de los factores predictivos. Un factor pron6stico es cualquier medida disponible en el momento de la cirug6a que se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad o sobrevida global en ausencia de terapia adyuvante sist6mica, y por ende, es capaz de correlacionarse con la historia natural de la enfermedad. En contraste, un factor predictivo es cualquier medida asociada con la respuesta a un tratamiento. Hay algunos factores, como los receptores hormonales o la sobreexpresi6n de HER-2, que pueden ser tanto pron6sticos como predictivos.

1.2. Factores Pronósticos

A. Estado de los nodos linfáticos

El indicador pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de mama en estadio inicial es la presencia o ausencia de afectación de los ganglios linfáticos axilares.⁶ Además, existe una relación directa entre el número de ganglios axilares afectos y el riesgo de recidiva a distancia.⁸ Antes de los quimioterápicos modernos, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa era del 82,8%, frente al 73% para 1-3 ganglios positivos, 45,7% para 4-12 ganglios positivos y 28,4% para ≥ 13 ganglios positivos.⁹ En este campo, la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela ha jugado un papel fundamental para limitar la morbilidad quirúrgica que implicaba antiguamente la disección indiscriminada de los niveles I y II de Berg en la axila para conseguir esta estadificación. Actualmente se considera que el riesgo de recidiva es suficientemente significativo con enfermedad ganglionar positiva como para justificar una terapia sistémica adyuvante. Para los pacientes de bajo riesgo, especialmente aquellos con nodos linfáticos negativos, se debe realizar una valoración individualizada utilizando otros factores pronósticos.

B. Tamaño tumoral

El tamaño del tumor se correlaciona con la presencia y número de ganglios linfáticos axilares implicados y es también un factor pronóstico independiente, con tasas de recidiva a distancia que aumentan conforme mayor es el tamaño tumoral. En un estudio con más de 13.000 pacientes, los pacientes

con tumores de <1 cm de diámetro, tuvieron una supervivencia global a los 5 años cercana al 99%, en contraste con el 89% obtenido en tumores entre 1 – 3 cm, y el 86% para tumores entre 3 – 5 cm.¹⁰ Además, el tiempo medio para el desarrollo de la enfermedad metastásica también se acorta a medida que aumenta el tamaño del tumor.¹¹ Para los pacientes con ganglios negativos, el tamaño del tumor es el factor pronóstico más potente para tomar decisiones acerca del tratamiento adyuvante. En general, los pacientes con un tamaño tumoral mayor de 1 a 2 cm, precisan de terapia adyuvante, dado que tienen un riesgo de recidiva a distancia mayor al 20%.⁶

C. Tipo de tumor

El tipo histológico del tumor tiene una influencia significativa sobre el pronóstico. Los tumores no invasivos (in-situ), representan aproximadamente el 10% de todos los cánceres mamarios, y tienen en general un buen pronóstico. Entre los subtipos histológicos con mejor pronóstico se encuentran el carcinoma tubular, cribiforme, mucinoso (coloide) y el papilar, con supervivencias globales de 85% a los 5 años. Entre los menos favorables se encuentran el carcinoma ductal infiltrante, el carcinoma medular y aún más el carcinoma lobulillar infiltrante. Al igual que el carcinoma ductal infiltrante, la enfermedad de Paget que afecta al pezón también tiene un pobre pronóstico cuando tiene un grado nuclear elevado e invasión vascular linfática.⁵

D. Grado histológico

Por mucho tiempo, la descripción histológica de los tumores se realizaba sin seguir ningún patrón definido, lo que dificultaba estudiar y comparar las distintas estirpes tumorales y determinar su significación pronóstica. En un intento por mejorar la variabilidad inter-observador, se han propuesto múltiples sistemas de clasificación, siendo la más aceptada la clasificación Scarff-Bloom-Richardson.¹² El índice mitótico, la diferenciación y el pleomorfismo se marcan de 1 a 3 y se suman las puntuaciones de cada categoría. Los tumores con puntuaciones de 3 a 5 están bien diferenciados (grado 1), 6 a 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y 8 a 9 están mal diferenciados (grado 3). Los pacientes con un grado histológico 3, tienen un riesgo relativo de recidiva 4,4 veces superior a los clasificados como grado 1.¹³ El grado tumoral tiene importancia pronóstica y se utiliza principalmente para tomar decisiones cuando los ganglios linfáticos son negativos.

E. Invasión linfática y vascular

Se ha demostrado que la invasión de vasos linfáticos y vasculares (ILV) peritumorales tienen importancia pronóstica por lo que se refiere al riesgo de recidiva local y a distancia. La tasa de recidiva en mujeres con enfermedad con ILV en estadio I, es casi el doble que en los pacientes sin ILV.¹⁴ La invasión linfática y vascular tiene significación pronóstica y se utiliza principalmente para la toma de decisiones en pacientes con ganglios linfáticos negativos y tamaños tumorales límite.¹⁵

F. Raza y edad del paciente

Pacientes de raza negra e hispánica parecen tener peor pronóstico incluso cuando se ajustan otros parámetros como el acceso a la atención sanitaria.¹⁶ Si bien la incidencia es mayor en mujeres por encima de los 50 años de edad, se ha observado que cuando debuta a tempranas edades de la vida se asocia a un peor pronóstico.⁶

G. Marcadores de proliferación celular

Se han evaluado varios métodos para medir la tasa de proliferación tumoral en un intento de correlacionarla con el pronóstico de la enfermedad. Se ha detectado que el nivel de proteína Ki-67 aumenta en las células a medida que entran en fase S del ciclo de división celular.¹⁷ Los pacientes con un nivel de Ki-67 mayor al 20%, presentan una mortalidad de hasta un 30% superior al de los pacientes con un bajo índice mitótico.¹⁸ Es un marcador de utilidad para evitar tratamientos sistémicos a pacientes con ganglios linfáticos negativos y proliferación celular baja o justificar la necesidad de quimioterapia en caso contrario.

H. Receptores hormonales

La presencia de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) en un carcinoma infiltrante de mama tiene valor pronóstico y predictivo. En un trabajo con pacientes en estadios iniciales de cáncer de mama que no recibieron tratamiento adyuvante, se observó que las mujeres con tumores con RE positivos tenían una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años

del 74% y una supervivencia global (SG) del 92%, mientras que los pacientes con tumores con RE negativos tenían una SLE del 66% y una SG del 82% a los 5 años.¹⁹ Sin embargo, estudios con un seguimiento más largo, sugieren que la importancia pronóstica de los receptores hormonales puede no persistir a largo plazo. Hilsenbeck et al. demostraron que el pronóstico favorable de los tumores con RE positivos no se mantenía después de los 3 años.²⁰ Es posible que la presencia de receptores hormonales simplemente predigan un tumor de crecimiento más lento y que precisen de tiempos más largos para manifestar una recidiva.

La presencia de receptores hormonales es, además, un poderoso factor predictivo para la probabilidad de beneficiarse del tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Un estudio con 37.000 pacientes con tumores con RE positivos, demostró que el uso de tamoxifeno adyuvante durante 5 años conduce a una reducción proporcional del riesgo de recidiva y mortalidad de 47% y 26% respectivamente.²¹ Esto se tradujo en una reducción absoluta de la mortalidad del 5,6% para los pacientes con enfermedad ganglionar negativa y del 10,9% en los pacientes con enfermedad ganglionar positiva. Más aún, 5 años de tamoxifeno adyuvante condujeron a una reducción del 47% en el riesgo de cáncer de mama contralateral.²² Por otro lado, no hubo beneficio con el uso del tamoxifeno en las mujeres con receptores hormonales negativos.²¹

I. HER-2 / neu

El proto-oncogene c-erbB-2 (HER-2/neu, *receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano*) codifica una glicoproteína transmembrana con actividad intrínseca tirosina quinasa homóloga al receptor del factor de crecimiento epidérmico.²³ Se encuentra amplificado en aproximadamente el 30% de los tumores mamarios.²⁴ La sobreexpresión se asocia con aumentos de la agresividad tumoral, de la tasa de recidiva y de la mortalidad en los pacientes con ganglios positivos, mientras que la influencia en los pacientes con ganglios negativos es más variable.²⁵ Sin embargo, la interpretación de muchos estudios de HER2 está limitada por la variabilidad en los métodos utilizados para detectar la sobreexpresión (inmunohistoquímico, hibridación fluorescente in situ “*FISH*” y otros), por la definición de positividad, y que actualmente la mayoría de los análisis de subconjuntos son retrospectivos.

Puede ser que la mayor utilidad del estado HER-2/neu radique en ser un factor predictivo, porque permite seleccionar que pacientes se beneficiaran del tratamiento con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (Herceptin®). Algunos artículos sugieren que utilizar trastuzumab en pacientes HER-2 positivos, reduce el riesgo de recidiva del cáncer en estadio temprano hasta en un 50% y logra una reducción del 20% del riesgo relativo de muerte en pacientes con enfermedad metastásica.^{26, 27}

1.3. Tratamiento del cáncer de mama

Para poder utilizar todo el arsenal terapéutico disponible hoy en día, se debe crear un plan de tratamiento específico para cada paciente dentro de un equipo multidisciplinario con especialistas en diferentes áreas del conocimiento médico; como la cirugía, la radioterapia, la oncología médica además de otros profesionales de la salud. Las características del tumor y de los pacientes van a condicionar el plan de tratamiento. Algunos tumores son pequeños pero crecen rápido, mientras que otros son más grandes y crecen lentamente. Las opciones de tratamiento y las recomendaciones son muy personalizadas, y dependen de varios factores comentados en la sección anterior.

A pesar de que el equipo multidisciplinario pueda adaptar un tratamiento específico para cada paciente, hay algunos pasos que son comunes dentro del tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas y localmente avanzado. Tanto en el carcinoma *in situ* como en el cáncer de mama invasivo en estadio temprano, se recomienda la cirugía exéretica del tumor. Para asegurar la resección completa del tumor (R_0), el cirujano debe incluir en la pieza un margen libre de enfermedad alrededor del mismo. Aunque el objetivo de la cirugía es eliminar todo el tumor macroscópicamente visible, a veces se requiere de una segunda cirugía para eliminar las células neoplásicas microscópicas restantes tras el análisis anátomo-patológico de la pieza quirúrgica.

Para los tumores más grandes, o aquellos que están creciendo más rápidamente, puede ser recomendable iniciar un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o terapia hormonal antes de la cirugía.²⁸ De esta forma se pueden obtener varios beneficios:

- Las mujeres que podrían haber necesitado una mastectomía, pueden beneficiarse de una cirugía conservadora de mama (tumorectomía) si el tumor disminuye de tamaño antes de la cirugía.
- La cirugía puede ser más fácil de realizar.
- Su puede averiguar si ciertos tratamientos funcionan bien para ese tipo determinado de tumor.

Después de la cirugía, el siguiente paso en el tratamiento del cáncer de mama en estadíos iniciales, es reducir el riesgo de recidiva y eliminar las células neoplásicas residuales. Estas células son indetectables, pero se cree que son responsables de la recaída del cáncer.²⁹ Las terapias adyuvantes tras las cirugía pueden incluir la radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida (biológicos) y la terapia hormonal. Aunque la terapia adyuvante reduce el riesgo de recidiva, no elimina completamente el riesgo de recaída. En caso de una recurrencia, las opciones de tratamiento dependen en primer lugar; del tratamiento recibido inicialmente y de las características del tumor, como receptores hormonales y HER-2. Por otra parte, estos tratamientos también juegan en papel significativo en mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con tumores quirúrgicamente irreseables.²⁹

A. Tratamiento quirúrgico

La cirugía busca conseguir la exéresis completa del tumor y examinar los ganglios del territorio de drenaje linfático de la mama. Cuanto más pequeño es el tumor, más opciones quirúrgicas tiene un paciente, aunque básicamente las podemos dividir en dos tipos:

- **Cirugía conservadora de mama (CCM):** Es la extirpación del tumor y de un pequeño margen de tejido sano alrededor del mismo, conservando la mayoría del tejido mamario. En el caso del cáncer invasivo, después de la CCM la radioterapia está indicada en el tejido mamario restante. En tumores *in situ*, la necesidad de radioterapia dependerá de las características del paciente y del tumor.³⁰
- **Mastectomía (MST):** Es la extirpación quirúrgica de todo el tejido mamario, aunque existen distintas técnicas, en general se incluye hasta la fascia del pectoral mayor. En determinados pacientes, por las características del tumor y la morfología de la mama, se puede optar por una cirugía ahorradora de piel e incluso conservar el complejo areola-pezón para poder a continuación, realizar una reconstrucción estética más natural.³¹
- **Estudio de ganglios linfáticos y linfadenectomía:** En algunos pacientes, las células neoplásicas pueden haber migrado a los ganglios linfáticos adyacentes. Es importante conocer si alguno de los ganglios

linfáticos cercanos a la mama contiene células cancerígenas. Esta información se utiliza para determinar el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela es el *gold standard* para identificar los ganglios con mayor riesgo de alojar células neoplásicas. En los pacientes con diseminación neoplásica ganglionar, se recomienda la linfadenectomía axilar completa, sin embargo, no está exenta de complicaciones. A corto plazo, infecciones y problemas de cicatrización, y a largo plazo, rigidez de hombro, dolor y linfedema de la extremidad.³²

B. Radioterapia

La radioterapia a menudo ayuda a reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La cirugía asociada a la radioterapia, ha logrado disminuir las tasas de recurrencia del cáncer de mama a menos del 5% a los 10 años, y consigue que la supervivencia de la cirugía conservadora de mama sea la misma de la mastectomía. Si existe diseminación linfática, la radioterapia también se puede administrar al mismo lado del cuello, axilas o la pared torácica.²⁹

C. Tratamiento sistémico

La terapia sistémica es un tratamiento administrado por vía oral o intravenoso que para llegar a las células neoplásicas dispersas por el cuerpo. Hay básicamente tres categorías de terapia sistémica utilizadas para el cáncer de mama: la quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia dirigida o biológica.

- **Quimioterapia:** La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células neoplásicas a través de la inhibición de su crecimiento y de la capacidad para dividirse. Un programa de quimioterapia, por lo general consiste en un número específico de ciclos dado durante un período determinado de tiempo. La investigación ha demostrado que las combinaciones de ciertos fármacos son a veces más eficaces que los fármacos individuales para el tratamiento adyuvante y mejora la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con afección ganglionar.³³
- **Terapia hormonal:** La terapia hormonal es un tratamiento eficaz para la mayoría de los tumores que presentan receptores de estrógeno o progesterona positivos. Este tipo de tumor utiliza hormonas en su ciclo de crecimiento. Por lo tanto, el bloqueo de la actividad hormonal ayuda a prevenir una reaparición del cáncer y disminuye la tasa de mortalidad usada de forma aislada o en combinación con la quimioterapia. Entre ellos se encuentran el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa.²⁹
- **Terapia dirigida:** La terapia dirigida es un tratamiento que se dirige a los genes específicos del cáncer, las proteínas o el medio ambiente tisular que contribuye al crecimiento y a la supervivencia del cáncer. Estos tratamientos están muy enfocados y funcionan de manera diferente que la quimioterapia. Este tipo de tratamiento bloquea el

crecimiento y la diseminación de las células cancerosas, limitando al mismo tiempo el daño a las células sanas. Las terapias dirigidas con trastuzumab (anticuerpo monoclonal) en pacientes con sobreexpresión de HER-2 mejoran la supervivencia de estos pacientes como monoterapia y aún más cuando son combinados con quimioterapia.²⁶

2. Reconstrucción de mama

2.1. Generalidades

Sólo en Estados Unidos ya existen 2,5 millones de mujeres que han sobrevivido a un cáncer de mama, y se espera que este número aumente dramáticamente durante la próxima década.³⁴ Aunque la cirugía conservadora de mama es una excelente opción para muchas mujeres con cáncer, un gran porcentaje de estas mujeres quedan con un resultado estético insatisfactorio.³⁵ Además, la mastectomía sigue desempeñando un papel importante en el algoritmo de tratamiento del cáncer de mama. Como resultado, a menudo las mujeres se enfrentan ante la decisión de someterse a la reconstrucción mamaria para mejorar tanto su resultado estético como funcional. Además la reconstrucción es un complemento para el tratamiento de las heridas que no cicatrizan y las úlceras secundarias a la radiación.³⁶

Con la aparición de las pruebas genéticas para BRCA1 y BRCA2, un creciente número de mujeres está eligiendo las mastectomías profilácticas bilaterales, así como la mastectomía profiláctica contralateral en caso de ya haber presentado una neoplasia.³⁷ Esto ha contribuido a un significativo aumento del número de reconstrucciones mamarias en todo el mundo.

Las opciones para la reconstrucción incluyen técnicas aloplásticas tales como expansores e implantes y reconstrucciones autólogas mediante numerosos tipos de colgajos o mediante la técnica del lipofilling. Ningún

procedimiento supera a los demás en todas las circunstancias, cada paciente tiene unas características únicas que deben ser valoradas de forma individual para ofrecer la técnica que mejor se ajuste a su condición. Estudios más recientes sugieren una mayor satisfacción con las opciones autólogas,^{38, 39} sin embargo, la reconstrucción debe ser finalmente un diálogo abierto entre el cirujano y la paciente.

2.2. Reconstrucción con expansor / prótesis

Está claro que la reconstrucción con implantes sigue siendo mucho más común que la reconstrucción autóloga, representando casi el 70% de todas las reconstrucciones.⁴⁰ Ofrece excelentes resultados estéticos y no existe morbilidad del sitio donante. La reconstrucción aloplástica puede ser particularmente beneficiosa en la reconstrucción bilateral y en las mujeres con un tamaño mamario pequeño, donde la obtención de la simetría es más fácil.⁴¹

Generalmente se prefiere la reconstrucción inmediata, puesto que se cuenta una piel más flexible y es más fácil conservar el surco inframamario original. Sin embargo, la principal ventaja es el beneficio que aporta el realizar un menor número de cirugías y que los pacientes se sienten menos mutiladas tras la mastectomía.⁴⁰ El expansor se coloca en posición retropectoral en el momento de la mastectomía y se sustituye en un segundo tiempo por el implante definitivo después de conseguir una adecuada expansión tisular. Otra opción para la reconstrucción en un tiempo es utilizar una matriz dérmica acelular asociada al implante.⁴² Con este método, la matriz dérmica acelular ofrece un soporte adicional con adecuada cobertura de las prótesis en caso de mastectomías conservadoras de piel.

Las limitaciones de la reconstrucción con implante están relacionadas con los resultados estéticos, la contractura capsular y el fallo del implante.⁴³ En la reconstrucción unilateral con prótesis, es muy difícil hacer coincidir la ptosis,

la consistencia y la movilidad natural de la mama contralateral.⁴¹ A pesar de los avances en el diseño de las prótesis, en particular los pacientes más jóvenes, deben ser informadas de que pueden ser necesarios uno o más recambios de prótesis a lo largo de la vida, ya sea por problemas intrínsecos de la prótesis o por cambios morfológicos de la paciente con el transcurso de los años.⁴⁴

Una contraindicación absoluta para esta técnica es la ausencia de piel adecuada para la cobertura de la prótesis y cierre de la herida libre de tensión. En algunos casos, un enfoque combinado de colgajo y prótesis puede solucionar este problema. Aunque no son contraindicaciones absolutas, la radioterapia, el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y la edad avanzada aumentan la tasa de complicaciones.⁴⁵

2.3. Reconstrucción con tejido autólogo

Quizás la contribución más importante a la reconstrucción mamaria autóloga fue la introducción del colgajo miocutáneo transversal recto abdominal pediculado (TRAM) por Hartrampf et al. en 1982,⁴⁶ y el colgajo miocutáneo pediculado del dorsal ancho.⁴⁷ Posteriormente, debido a una mayor familiaridad con las técnicas microvasculares, a partir de la década de 1990 se empieza a popularizar la técnica descrita inicialmente por Fujino et al. en 1976 con la transferencia de tejido libre para la reconstrucción mamaria.⁴⁸ Entre estos se incluyen el colgajo de perforante epigástrica inferior profunda (DIEP), el colgajo de la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA), el colgajo de perforante de la arteria glútea superior (SGAP), el colgajo de arteria perforante lumbar (LaP), el colgajo de arteria perforante profunda (PAP) y el colgajo de músculo gracilis entre otros. Dentro de este grupo también entra la reconstrucción con *lipofilling* popularizada por Coleman,^{49, 50} que será analizada en detalle más adelante.

Aunque la reconstrucción autóloga sigue siendo menos común que la reconstrucción aloplástica, el uso del propio tejido del paciente tiene varias ventajas. Tiene el beneficio de reconstruir la mama con un tejido más natural y que se comporta con el tiempo de forma muy similar a la mama, contribuyendo positivamente a la autoestima de las mujeres.⁵¹ Muchas pacientes no quieren tener un implante sintético como recordatorio del cáncer que han sufrido. Además, algunos métodos como el DIEP o el *lipofilling* utilizan una zona

donante que puede ser beneficiosa para la paciente. La abdominoplastia o la lipoescultura, respectivamente, aportan una ventaja considerada atractiva para muchas mujeres. Sin embargo, en general la reconstrucción mediante colgajos es más compleja, requiere de una recuperación más larga, existe una potencial morbilidad sobre el sitio donante y mayores complicaciones en el postoperatorio inmediato incluyendo la pérdida total del colgajo.⁵²

Dado el sujeto de estudio de esta tesis, a continuación describe en una sección aparte la historia y evolución de la reconstrucción de la mama mediante la técnica de *lipofilling*.

3. Injertos de grasa

3.1. Generalidades

El trasplante autólogo de grasa, también conocido como injertos de grasa o *lipofilling*, es una técnica cada vez más popular utilizada en la cirugía para la reconstrucción de la mama. Se utilizó por primera vez para rellenar defectos y remodelar los contornos corporales hace más de un siglo.⁵³ Sin embargo, su uso actual se remonta a la década de 1980, cuando Bircoll⁵⁴ describió un método que acopla la liposucción al trasplante autólogo de grasa. La principal ventaja citada en esta nueva técnica fue la presencia de tejido donante, generalmente abundante, blando y maleable. El *lipofilling* se puede utilizar en la mama para un aumento estético, la corrección de asimetrías o deformidades y como complemento o herramienta principal en la reconstrucción mamaria. Incluso se utiliza para mejorar la cobertura de las prótesis mamarias cuando el tejido dermo-graso es muy fino.⁵⁰ Por ser la grasa un tejido autólogo, abundante y de fácil de obtención, hoy en día los injertos de grasa suelen ser la primera elección para la corrección de pequeños defectos de volumen y del contorno mamario.⁵⁵ Si bien, aportar volumen es la principal función de los injertos grasos, este no es el único aspecto importante a tener en cuenta. Numerosos estudios describen propiedades regenerativas de los injertos autólogos de grasa.^{56, 57} Este último es un efecto significativo, particularmente cuando estamos frente a un tejido irradiado y que se atribuye al alto contenido de células madre de los injertos grasos.⁵⁸ Si bien el poder regenerativo que tiene la grasa sobre el tejido irradiado es visto como algo

bueno, esta misma capacidad comenzó a producir cierto temor sobre sus posibles efectos deletéreos al ser usado en la zona donde había existido previamente un tumor.⁵⁹ La posibilidad de que alguna célula maligna residual en estado quiescente pudiese reactivarse y volver a proliferar, es sin duda una posibilidad que al menos en teoría tiene lógica y merece ser estudiada a fondo.

3.2. Antecedentes históricos del uso de la grasa

Los antiguos egipcios fueron probablemente los primeros en estudiar la anatomía humana al registrar observaciones anatómicas alrededor del año 2.900 a.c. durante la técnica de momificación de sus muertos. Muchos siglos pasaron hasta que los médicos de la India antigua (1.000-600 a.c.) se hicieron expertos en el uso de colgajos locales para reconstruir secciones enteras de la cara, sentando las bases de lo que sería en el futuro la cirugía plástica. Sin embargo, hubo que esperar hasta el siglo XIX para ver los primeros casos descritos de injertos libres. Bünger⁶⁰ en 1823 describe a modo de anécdota el que debe ser el primer caso de un injerto libre exitoso al suturar un trozo de piel y tejido subcutáneo subyacente desprendido 90 minutos antes de la nariz de una joven de 33 años tras sufrir una agresión.⁶¹ Por otra parte, la utilización de la grasa se remonta mucho antes por sus efectos benéficos. Bien documentado se encuentra la utilización de la grasa humana para el tratamiento de las heridas de guerra por cirujanos holandeses en la batalla de Ostende en 1601. Sin embargo, el uso de injertos autólogos de grasa para corregir defectos del contorno corporal fue descrito en la literatura quirúrgica hace poco más de un siglo por Meulen⁶² (1889). Se le atribuye el primer uso de grasa como autotrasplante humano, injertando tejido omental entre el hígado y el diafragma de un paciente.⁶³ Posteriormente el cirujano alemán Neuber⁶⁴ (1893) describió el uso del primer autoinjerto de grasa libre en humanos utilizando varios injertos de pequeño tamaño extraídos del brazo para rellenar una cicatriz hundida en la región periorbitaria de un varón de 20 años.⁶⁵ Sus

resultados fueron presentados en la Sociedad Alemana de Cirugía y sentó uno de los principios básicos de esta técnica. Explicó que tuvo menos éxito cuando utilizaba injertos de mayor tamaño, mencionando que; "los injertos más grandes que el tamaño de una nuez, tienen una alta tasa de fracaso". Cuando otros cirujanos conocieron la técnica se sumaron rápidamente. En 1896, Silex⁶⁶ publicó el uso de injertos grasos para corregir cicatrices hundidas, advirtiendo que el resultado era duradero y la piel no volvía a adherirse al hueso subcutáneo. El mismo año, Verderame⁶⁷ señaló correctamente un inconveniente del procedimiento, la tendencia del injerto a disminuir de volumen con el tiempo debido a la reabsorción grasa y por lo tanto recomendó sobre corregir los defectos. Czerny, en 1895 había descrito por primera vez la utilización de la grasa para la reconstrucción de la mama utilizando un lipoma completo para rellenar el defecto que había quedado de una mastitis fibroquística operada.⁵³ Lexer^{68, 69} se suma a esta corriente y describe el uso de injertos grasos para corregir el defecto de la nariz en silla de montar, grandes defectos mamarios e incluso un caso de hemiatrofia facial. Él creía que la preparación cuidadosa del lecho de implantación y la transferencia inmediata eran claves para conseguir un óptimo resultado. Varios se animaron a utilizar esta técnica con resultados dispares e impredecibles ante la falta de estandarización de la técnica. Bier realizó un singular procedimiento en 1910 para corregir un caso de hemiatrofia facial con el auto-injerto de un lipoma.⁷⁰ La reconstrucción mamaria con grasa también fue intentada en 1911 por Stieda⁷¹ y un año más tarde por Klap⁷² y Goebel⁷³, pero lamentablemente no hay registro a largo plazo de estas cirugías. En 1913, Rigollot-Simonnot utilizó

un homo-injerto de lipoma para corregir una cicatriz hundida, aunque tampoco hay descritos resultados a largo plazo.⁷⁴ Péraire y Bonamy,⁷⁵ en 1914 publican el auto-trasplante de un injerto lipomatoso en la mama, de esta manera los lipomas comienzan a ser utilizados por otros cirujanos, y describen que los lipomas dejaban de crecer una vez que eran trasplantados. En 1929, Loewe tuvo la idea de sugerir que la dermis de la piel podría ser incluida junto con el tejido graso, no sólo para agregar soporte y aumentar la densidad del injerto que de lo contrario era de consistencia casi líquida, sino que también para facilitar la vascularización, particularmente en las etapas iniciales lo que supondrían un aumento del tejido superviviente en torno al 45% aún si se superaban los 250g de tejido trasplantado.⁷⁶ A esta altura ya había un consenso general de que los injertos de grasa tendían a reducirse con el tiempo, sobre todo si estos excedían los 250g.⁷⁷

Un hecho remarcable que por aquella época había pasado sin mucha gloria, fue la descripción de una técnica novedosa por Bruning⁷⁸ en 1911. Fue el primero en utilizar una jeringa para inyectar grasa en el espacio subcutáneo con el propósito de aumentar volumen. Lamentablemente no quedó muy satisfecho con los resultados ante la progresiva reabsorción del injerto. Sin embargo, Morestin^{79, 80} creyó firmemente en su utilidad y en 1912 publica su experiencia con el tratamiento en depresiones de varias regiones de la cara utilizando esta técnica.

En 1950 Peer⁸¹ ya tenía varios conceptos claros. Hacía hincapié en que la supervivencia de los injertos de grasa dependía de anastomosis neovasculares tempranas (angiogénesis), así como de la capacidad de las células de sobrevivir al trauma provocado inicialmente durante la extracción desde la zona donante, la exposición al medio ambiente, las infecciones y la compresión de los vendajes. Afirmó que a los 8 meses el tejido adiposo trasplantado era de aspecto normal bajo la visión del microscopio⁸² y que hasta un 55% de las células adiposas en los injertos libres de grasa se encontraban vivas al cabo de un año del trasplante.⁸³

En 1959, Watson⁸⁴ publicó una revisión sobre la aplicación de los injertos de grasa libre en la cirugía de mama. Los resultados de estos esfuerzos dependían de la tasa de reabsorción de grasa, y que hasta entonces las diversas técnicas que se utilizaban para minimizar este problema no eran realmente exitosas.⁸⁵ Por otra parte, la irrupción de la industria comercial con los implantes mamarios, pospuso en gran medida el desarrollo de la técnica con injertos grasos para el aumento de la mama.

3.3. Desarrollo de la técnica de liposucción y *lipofilling*

Antes de la liposucción, muchos médicos habían intentado esculpir la acumulación de grasa utilizando instrumentos tipo curetas para el raspado, que a menudo causaban hematomas, abscesos e irregularidades en la piel.⁶² Otros intentaron remodelar el cuerpo extirpando quirúrgicamente la grasa y la piel, obteniendo cicatrices inestéticas, que a largo plazo acababan en deformidades físicas.⁶²

El primer uso conocido de succión para aspirar grasa del cuerpo se le atribuye al cirujano francés Dujarier⁸⁶ en la década de 1920. La operación acabó en un desastre, una joven modelo y bailarina parisina acabó con las piernas amputadas y murió poco después a consecuencia de una gangrena. Tuvieron que pasar varias décadas hasta el desarrollo de la liposucción moderna que se acredita a los ginecólogos italianos padre e hijo Arpad y Giorgio Fischer,⁸⁷ quienes recién en 1974 inventaron una cánula de 5 mm que llamaron "instrumento eléctrico giratorio accionado por aire", que les permitía por medio de túneles, aspirar la grasa entre los principales vasos sanguíneos del cuerpo sin dañarlos. En 1978, los médicos parisienses Illouz^{88, 89} y Fournier⁹⁰ se interesaron en el trabajo de los Fischer, realizando mejoras al equipo utilizado para la liposucción. Reconociendo el potencial impacto de este nuevo procedimiento, Illouz lo popularizó en toda Francia, desarrollando gradualmente la denominada "técnica húmeda" en la que se inyecta una solución salina en el tejido subcutáneo antes de aspirar la grasa para disminuir

la hemorragia y facilitar la succión. Poco tiempo después, Fournier introdujo el uso del anestésico local, lidocaína, sentando las bases para la técnica tumescente utilizada hoy en día. Además, Fournier refinó la técnica de incisiones de los Fischer utilizando un método de entrecruzado con varios sitios de entrada en lugar de uno o dos, con el fin de conseguir un contorno más uniforme. También introdujo el concepto de aplicar compresión en la zona tratada después de la cirugía para dar sostén y forma al territorio aspirado. En 1980, la "lipo" se había vuelto muy popular en Estados Unidos, pero también se enfrentaba a una mala reputación en los medios porque muchos pacientes presentaban hemorragias excesivas y quedaban con irregularidades en la piel. Fue finalmente en 1985 que Klein⁹¹, dermatólogo californiano, revolucionó la liposucción perfeccionando la técnica tumescente, utilizando tanto lidocaína como epinefrina en la solución. Con su método se podía realizar la liposucción completamente bajo anestesia local usando una cánula mucho más pequeña sin temor de hemorragias excesivas o depresiones cutáneas indeseables. Rápidamente se convirtió en la técnica más popular para esculpir el cuerpo.

Aprovechando esta nueva técnica, en 1982 Bircoll⁹² presentó por primera vez en un congreso el uso de grasa autóloga mediante liposucción para rellenar y contornear defectos de volumen. Rápidamente lo siguieron Illouz⁹³ y Johnson⁹⁴, utilizándola en glúteos, área tibial anterior, muslos, área del cóccix, mamas y cara. Krulig⁹⁵ dio importancia al uso de una trampa desechable para facilitar la recolección y asegurar la esterilidad de la grasa. Además comenzó a aplicar los injertos de grasa por medio de una jeringa con aguja y acuñó el

término "*lipofilling*." La idea de reaprovechar la grasa lipo-aspirada sin desperdiciarla, fue una idea atractiva a la que muchos otros cirujanos se unieron para tratar diversas anomalías. Sin embargo, los primeros intentos de *lipofilling* fueron a menudo acompañados por una elevada tasa de reabsorción tisular del injerto, junto a complicaciones como la necrosis grasa.⁶² Esto último, se asociaba a largo plazo con la formación de microcalcificaciones, causando preocupación en el ámbito médico ante la posible interferencia en la detección temprana del cáncer mamario a través de las mamografías.⁹⁶ En 1987 la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y Reconstructivos (ASPRS) desaprobó la técnica e hizo la siguiente declaración con respecto al *lipofilling* mamario: *"El comité es unánime en deplorar el uso de la inyección de grasa autóloga en el aumento mamario. Gran parte de la grasa inyectada no sobrevivirá, y la respuesta fisiológica conocida de la necrosis de este tejido es la cicatrización y calcificación. Como resultado, la detección precoz del cáncer de mama a través de la mamografía se hará difícil y la presencia de la enfermedad puede avanzar sin ser detectada a tiempo".*⁹⁷

Hubo que esperar otra década para que Coleman, cirujano de New York, estandarizara la técnica.⁹⁸ Introdujo una nueva y refinada forma de aspirar, purificar e inyectar la grasa que mejoró en gran medida la supervivencia del injerto y redujo la tasa de complicaciones.⁴⁹ Su técnica constaba de tres pasos: lipoaspiración manual a baja presión, centrifugación durante 3 minutos a 3.000 rpm y reinyección en 3 dimensiones.⁹⁸ Logró demostrar supervivencias elevadas del tejido trasplantado a largo plazo y secundariamente disminuyó el

número de complicaciones. Por ello, estamos frente a una técnica relativamente nueva, aún en período de perfeccionamiento, y que madura recién a comienzos del siglo XXI con las primeras publicaciones con masa crítica suficiente para demostrar su utilidad en una multitud de usos.⁹⁹⁻¹⁰¹

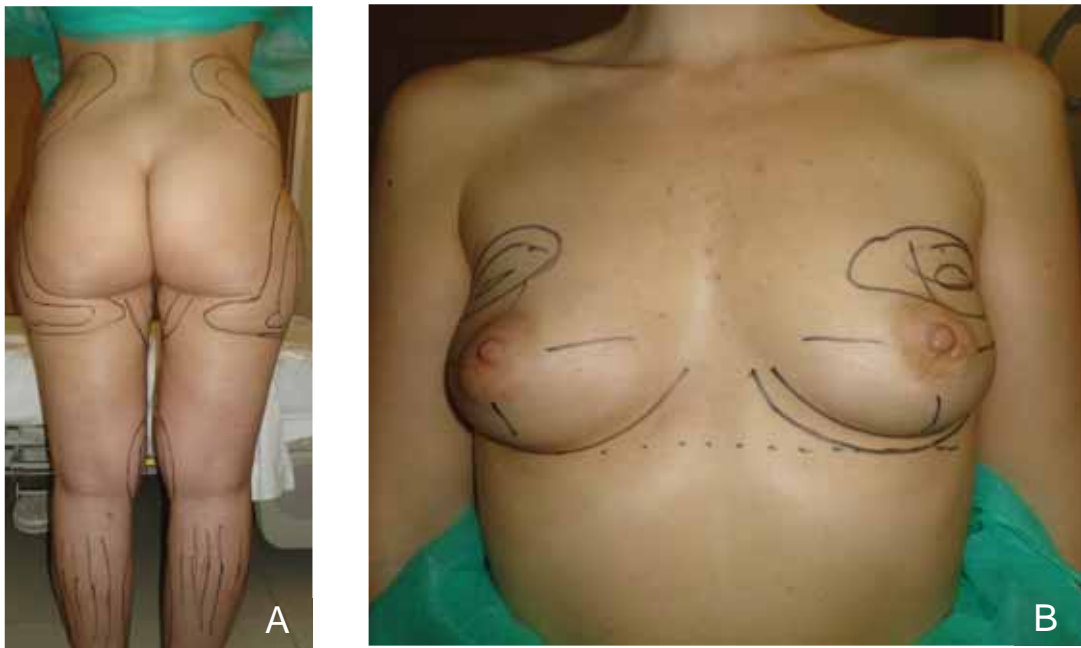


Figura 1: Se marca la zona donante donde existe exceso de tejido graso para realizar la lipoaspiración (A) y se dibujan las áreas de la mama que presentan el defecto de volumen donde se desea depositar los injertos (B).

3.4. Papel del *lipofilling* en la reconstrucción de mama

Una amplia gama de áreas anatómicas pueden ser tratada con inyecciones de grasa autóloga para indicaciones tanto estéticas como complementarias a la cirugía reconstructiva. La transferencia autóloga de grasa es una técnica apropiada para el rejuvenecimiento estético de la cara, la mejora estética de las manos, la corrección de la apariencia facial en diversos síndromes o lipodistrofia, y también para la corrección estética de diversas deformidades del contorno mamario. Los pacientes consultan a los médicos por cicatrices postraumáticas inestéticas, lesiones post-eczema, estrías, deformidades post-quemadura o secuelas post cirugía oncológica de mama. Las irregularidades y asimetrías mamarias secundarias a la reconstrucción de mama son relativamente comunes e independientes de la técnica utilizada, presentando un desafío terapéutico frecuente para los cirujanos reconstructivos. La reconstrucción primaria de la mama suele cumplir con el objetivo de restablecer la forma y apariencia natural; sin embargo, en el postoperatorio pueden desarrollarse defectos secundarios de difícil corrección.¹⁰² En estos casos, el *lipofilling* constituye una alternativa quirúrgica ideal para restablecer la apariencia ideal de la mama deformada o amputada, restituyendo en conjunto el equilibrio mental y físico de la paciente.¹⁰³

Existen puntos claves de la mama que son necesarios recrear para obtener un buen resultado estético, como lo es conseguir un surco submamario bien definido y simétrico.¹⁰⁴ El *lipofilling* es una herramienta muy efectiva para

descender el surco y en general representa una solución simple para restaurar el contorno de la mama después de la reconstrucción por medio de otra técnica. Además, en el caso de la cirugía conservadora, funciona muy bien para corregir defectos y asimetrías.¹⁰⁵ También es útil para mejorar la cobertura de los tejidos blandos después de la implantación de prótesis o expansores, e incluso para la sustitución completa de forma seriada del volumen de implantes mal tolerados o con resultados oncológicos insatisfactorios. Otras aplicaciones del *lipofilling* son el aumento de volumen, remodelado después de un colgajo autólogo o corrección de la cicatrices.¹⁰⁵



Figura 2: La imagen ilustra la posición en decúbito supino en que se coloca la paciente y la postura de las manos del cirujano para controlar el volumen que se inyecta.

A. Reconstrucción parcial de mama con lipofilling después de la cirugía conservadora de mama

La cirugía conservadora de mama suele estar asociada al uso de radioterapia adyuvante. Las ventajas de la reconstrucción inmediata son indiscutibles, sin embargo la radioterapia adyuvante puede alterar el resultado estético y modificar de forma perjudicial el contorno de la mama. En estos casos, el uso del *lipofilling* de forma diferida juega un papel fundamental para corregir defectos y mejorar la calidad de los tejidos sobre todo en tejidos irradiados (Fig. 3).¹⁰⁶ Los injertos de grasa deben ser implantados en múltiples planos para corregir las deformidades, con la precaución de mantener una distancia apropiada del sitio tumoral. Idealmente no se debe efectuar el *lipofilling* en el mismo lecho tumoral, así como tampoco es aconsejable administrar los injertos grasos dentro del tejido glandular.¹⁰⁷



Figura 3: Paciente con antecedente de cáncer de mama en la que se aprecia la secuela de la cirugía conservadora de la mama izquierda y la radioterapia (A), después de una sesión con *lipofilling* (B) y postoperatorio de un segundo procedimiento con *lipofilling* más pexia mamaria contralateral (C).

B. *Lipofilling* y reconstrucción mamaria basada en implantes

La reconstrucción mamaria en dos etapas basada en expansor-prótesis, es una de las opciones quirúrgicas más comúnmente utilizadas.¹⁰⁸ La técnica se asocia con una tasa relativamente alta de complicaciones, que se eleva aún más con el uso de la radioterapia. Se ha visto que la combinación de implantes y *lipofilling* mejora el resultado final de la reconstrucción en pacientes con o sin radioterapia.¹⁰⁹ El *lipofilling* previene la extrusión del implante,¹¹⁰ al mejorar la calidad de los tejidos y aumentar el grosor del tejido subcutáneo en casos de cobertura muy fina. Estas ventajas son aún más evidentes en pacientes con la piel irradiada,¹¹¹ y se debe esperar al menos 6 semanas después de la radioterapia para poder realizar una sesión de *lipofilling*.¹⁰⁹ La remodelación de la mama con el *lipofilling* ayuda a liberar las adherencias y corregir las irregularidades del contorno.¹⁰⁸ Además el *lipofilling*, al disminuir la fibrosis, disminuye consecuentemente la contractura capsular.¹¹²

C. *Lipofilling* y reconstrucción mamaria con colgajos

La reconstrucción mamaria con colgajos autólogos puede conducir a excelentes resultados estéticos, por lo general superior a los procedimientos basados en implantes. Sin embargo, un problema común en la reconstrucción con colgajos es la morbilidad del sitio donante o un volumen insuficiente para remodelar la mama. Cada vez con más frecuencia se utiliza el *lipofilling* como

complemento a la reconstrucción con colgajos para corregir irregularidades del contorno, rellenar el colgajo y mejorar la calidad de las cicatrices.¹¹³⁻¹¹⁵

D. Reconstrucción mamaria exclusivamente con lipofilling

En pacientes seleccionados, el *lipofilling* se ha convertido en un método de reconstrucción independiente debido a los avances de esta técnica.¹⁰⁸ La reconstrucción mamaria exclusivamente con *lipofilling* ofrece muchas ventajas: totalmente biocompatible, facilidad de obtención de la grasa, potencialmente disponible en grandes cantidades, técnica quirúrgica relativamente simple, bajo riesgo para el paciente y muchas veces se puede evitar la anestesia general.

La terapia de vacío externa (BRAVA®), consiste en un método de presión negativa aplicada sobre las mamas durante un periodo de tiempo antes de realizar el *lipofilling*. En el caso de la reconstrucción mamaria total con *lipofilling*, ha demostrado ser de gran utilidad, ya que recluta piel y prepara el tejido para recibir un mayor volumen. Además, la presión negativa aumenta la vascularización del tejido mamario, aumenta localmente la cantidad de células estromales y los factores de crecimiento.¹¹⁶ Con la terapia BRAVA, se pueden obtener buenos resultados con múltiples sesiones, pero se requieren pacientes altamente motivados para cumplir con el uso del sistema de aspirado que es aparatoso y difícil de disimular durante su uso diario.¹¹⁷ Sin embargo, para la reconstrucción total con *lipofilling* la terapia BRAVA no es indispensable y muchas veces se logran excelentes resultados simplemente con sesiones

repetidas (Fig. 4). La reconstrucción mamaria con grasa autóloga es relativamente fácil, y requiere menos experiencia y habilidades clínicas que otras técnicas quirúrgicas, sin embargo, en los casos en que la mastectomía ha borrado completamente el surco submamario, el *lipofilling* por si solo, no logra recrear un surco bien definido si se utiliza esta técnica de forma aislada.

El *lipofilling* puede seguir utilizándose como rescate cuando otras opciones quirúrgicas han fallado o no son adecuadas, puede ser considerado en pacientes tras la reconstrucción mamaria fallida con implantes, cuando no hay colgajos autólogos disponibles o están contraindicados.¹⁰⁹



Figura 4: Paciente de 46 años con mastectomía derecha y reconstrucción diferida solo con *lipofilling*. Requirió 4 sesiones de *lipofilling* y un total de 930 ml grasa. Además se realizó reducción mamaria contralateral de simetrización.

E. Lipofilling en la reconstrucción de la mama irradiada

La radiación externa es una parte importante de el tratamiento adyuvante con el fin de disminuir la recidiva loco-regional en el control local del cáncer de mama.^{118, 119} Desafortunadamente, la radioterapia reduce los resultados estéticos de la cirugía conservadora y deteriora el resultado quirúrgico de la reconstrucción mamaria primaria y secundaria.¹²⁰ Los tejidos irradiados son propensos a una acumulación excesiva de colágeno, dermatitis, fibrosis e inflamación.¹²¹ Es por esto que en general, en la mama irradiada se prefiere la reconstrucción con tejidos autólogos frente a la reconstrucción con implantes, ya que esta última se asocia a una mayor tasa de complicaciones postoperatorias como infecciones, extrusiones del implante y contracturas capsulares.⁴³ La grasa autóloga mejoraría los efectos deletéreos de la radioterapia sobre los tejidos irradiados.¹²⁰ Salgarello et al. presentó una serie con pacientes irradiadas que fueron sometidas a *lipofilling* de la pared torácica, con una elevada tasa de éxito sin complicación durante el seguimiento.¹²² En otra serie de Sarfati et al. realizaron *lipofilling* previo a la colocación de los implantes en pacientes irradiadas y presentaron una baja tasa de exposición de las prótesis para pacientes irradiadas de 3,6%.¹⁰⁹ Pannettiere et al. con un estudio comparativo con 60 pacientes mastectomizadas e irradiadas, demostraron que el *lipofilling* es una técnica segura, confiable y que mejoraba los resultados de la reconstrucción con implantes en las mamas irradiadas.¹¹⁰

3.5. Propiedades del trasplante de grasa autóloga

La grasa es un relleno con propiedades ideales, se integra naturalmente en los tejidos, es autóloga y por lo tanto 100% biocompatible. Sin embargo, esta no es la única función del *lipofilling*. La grasa es un tejido metabólicamente muy activo y dinámico compuesto de varios tipos celulares diferentes; adipocitos, fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales y células progenitoras adipogénicas llamadas pre-adipocitos.¹²³ Las células madre aisladas de la grasa han demostrado in-vitro una amplia capacidad de respuesta tanto adipogénica, condrogénica, osteogénica, y miogénica,¹²⁴ así como la diferenciación en células pancreáticas, hepatocitos y células neurogénicas.^{125, 126} El análisis citométrico de las células madre derivadas de adipocitos (CMDA) ha demostrado que estas células expresan CD34, CD73, CD105, y el marcador de células madre mesenquimales CD90.¹²⁷ Las CMDA tienen un potencial de diferenciación similar a la de otras células madre mesenquimales, así como una mayor productividad en aislamiento y una mayor tasa de proliferación en cultivo que las células madre derivadas del hueso.¹²⁸ Debido a estos potenciales y porque pueden ser fácilmente obtenidos en grandes cantidades con una mínima morbilidad del sitio donante, las CMDA son particularmente prometedores en terapias regenerativas.¹²⁸ Las CMDA están presentes en la llamada fracción vascular estromal (FVE) del tejido adiposo,¹²⁹ junto con una población heterogénea de muchos otros tipos celulares, incluyendo pre-adipocitos, células endoteliales, pericitos, células de linaje hematopoyético y fibroblastos. Las características regenerativas de la FVE incluyen efectos paracrinos; segregan el

factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento de hepatocitos y el factor de crecimiento transformante- β bajo diferentes estímulos (ej., hipoxia) e influyen en la diferenciación de nichos de células madre, promoción de la angiogénesis, cicatrización de heridas, y ayudando al crecimiento y desarrollo de tejidos de nuevos.¹³⁰

Los adipocitos maduros pueden reaccionan de distintas formas ante el estrés.¹³¹ En condiciones de isquemia, estas pueden morir, sobrevivir o desdiferenciarse. Posteriormente las células desdiferenciadas pueden volver a acumular grasa y diferenciarse en adipocitos cuando se restablece un suministro vascular adecuado.¹³² Los adipocitos son frágiles al medio ambiente y tienen una vida corta fuera del cuerpo. No resisten muy bien la manipulación excesiva, la refrigeración, los traumatismos intensos durante la recolección del tejido o durante su procesamiento.¹³¹ Las primeras 24-48 horas, el injerto sobrevive a través imbibición plasmática, por difusión directa de nutrientes a partir del plasma. Por ello los injertos más pequeños, con mayor ratio superficie/volumen, tienen una ventaja comparativa sobre los injertos de mayor tamaño, ya que una proporción mayor del injerto está en contacto con el tejido receptor.¹³³ Esto facilita la revascularización a partir de las 48-72 horas.¹³⁴ Los injertos grandes presentan mayores tasas de licuefacción, necrosis y formación de quistes, que los injertos más pequeños.^{131, 135} Por este fenómeno, para asegurar el máximo rendimiento, se prefieren sesiones repetidas de *lipofilling* antes que realizar una gran lipo-transferencia.⁴⁹

En la reconstrucción mamaria, el autotrasplante de grasa puede utilizarse no sólo para rellenar volumen, sino también para reducir la contractura de la cicatriz como alternativa regenerativa a otras técnicas quirúrgicas.¹³⁶ Desde el punto de vista histológico, los injertos de grasa autóloga contienen CMDA que tienen la capacidad de regenerar la dermis, el tejido subcutáneo, mejorar la disposición de las fibras de colágeno y la neoangiogénesis.¹³⁷ Mojallal et al.¹³⁸ demostraron que el injerto de tejido graso estimula la neosíntesis de las fibras de colágeno en el sitio receptor y hace que la dermis sea más gruesa, mejorando así la calidad de la piel. Rigotti et al.⁵⁶ documentó que el trasplante autólogo de grasa con CMDA adultas es un enfoque terapéutico altamente eficaz para el tratamiento de las lesiones crónicas degenerativas inducidas por efectos tardíos de la radioterapia. Debido a los factores angiogénicos liberados de las CMDA, el *lipofilling* interrumpe el círculo vicioso de lesión vascular, isquemia, hiperpermeabilidad y fibrosis que perpetúa la isquemia, favoreciendo el crecimiento del lecho vascular con una proporción correcta de adipocitos y capilares.⁵⁶

3.6. Técnica quirúrgica del *lipofilling*

Actualmente existen varias técnicas para realizar un *lipofilling*, pero en todas ellas existen básicamente tres pasos; obtención de la grasa (liposucción), procesamiento de la grasa e inyección del injerto.¹³⁹

A. Liposucción

Lo primero que se debe tener en cuenta, es que no todas los pacientes son candidatas para este procedimiento. Pacientes extremadamente delgadas no cuentan con depósitos de grasa suficientes para realizar lipo-transferencias cuando lo que se desea es ganar volumen en la mama. Por lo tanto, se deben examinar las diversas áreas adiposas del cuerpo para identificar los depósitos de grasa naturales y óptimos en cada caso. El sitio donante más común es la grasa abdominal y de los flancos, dado que es uno de los mayores depósitos de grasa. Seguidamente de la región trocantérica mayor, interior de los muslos y de las rodillas.¹⁰⁵ Se han propuesto varias técnicas para la recolección de la grasa, y actualmente existe un debate en curso sobre qué método produce los adipocitos más viables y funcionales. Los métodos más utilizados para la recolección de grasa son la aspiración por vacío y la aspiración con jeringa, que a su vez puede ser con o sin la infiltración de líquido tumescente. La técnica tumescente implica la inyección de una solución salina, epinefrina y muchas veces un fármaco anestésico local, como la solución de Klein (fig. 5).¹⁴⁰ Incluso para pequeños volúmenes de grasa también se puede utilizar un método alternativo en seco, sin el fluido tumescente, para la recolección del injerto. Se

ha visto que la viabilidad celular en las muestras recogidas de esta forma es similar a la observada en las muestras obtenidas por el método tumescente.¹⁴¹ Sin embargo, la técnica seca puede conducir a un mayor requisito de analgésicos.¹⁴⁰ Es ampliamente aceptado que los métodos menos traumáticos para la extracción de grasa resultan en un aumento de la viabilidad de los adipocitos y la supervivencia del injerto.^{142, 143} La técnica de Coleman,⁹⁸ que minimizaba el traumatismo en los adipocitos en comparación con las técnicas que se usaban previamente, utiliza una cánula roma de 3 mm de diámetro con 2 orificios en el extremo y conectada a una jeringa de 10 ml para succionar la grasa manualmente. Por otro lado, se ha visto que una elevada presión negativa ejercida sobre la grasa durante su extracción disminuye la viabilidad de los adipocitos.¹³⁹ Keck et al.¹⁴⁴ demostró que la lipoaspiración asistida por succión con una presión negativa que no supere los 0,5 bar produce un rendimiento celular y viabilidad comparable a la lipoaspiración manual.



Figura 5: Inyección de la solución tumescente en el área donde se realizará la liposucción.

B. Procesamiento de la grasa

Para el procesamiento de la grasa, los métodos más utilizados son; el centrifugado, el lavado y la decantación:

I. Centrifugado:

Probablemente la centrifugación descrita por Coleman, sea el protocolo más utilizado para separar la grasa purificada.¹⁴⁵ Después de aspirar la grasa, las jeringas se centrifugan a 3.000 rpm durante 3 minutos. Este proceso produce que el tejido se separe en 4 capas de superficial a profundo (Fig. 6); ¹⁰⁵

- a) Fracción oleosa: lípidos que se escapa de los adipocitos destruidos.
- b) Fracción celular: adipocitos que conforman la grasa purificada.
- c) Fracción acuosa: restos de sangre y solución tumescente.
- d) Pellet celular: pequeños restos de plaquetas en el fondo.

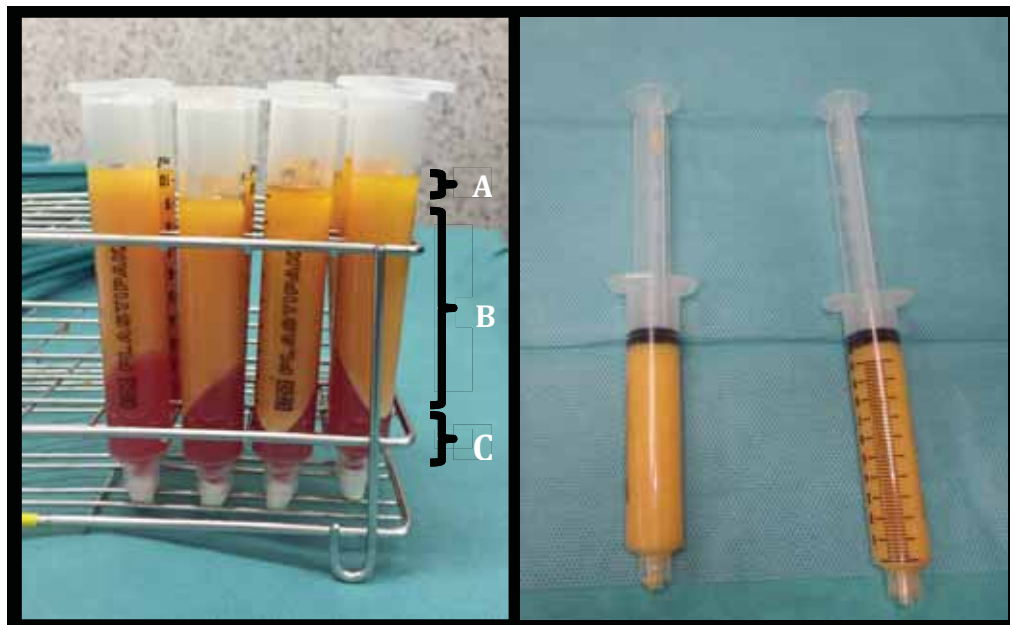


Figura 6: Jeringas con el tejido graso recién centrifugado. Obsérvese en la imagen de la izquierda la fracción oleosa (A), la grasa purificada (B) y fracción acuosa (C). En la foto de la derecha se observan 2 jeringas que contienen sólo la fracción de grasa purificada lista para su inyección.

II. Lavado:

En la técnica de lavado, la grasa aspirada se lava con solución salina normal o solución de glucosa al 5% para eliminar la sangre, la fracción oleosa y los desechos celulares de la grasa aspirada.¹⁴⁶

III. Decantación:

La decantación es un método que se vale sólo de la gravedad para separar el tejido celular de los componentes aceitoso y acuoso. Se deja reposar la grasa en un recipiente el tiempo necesario para que por gravedad se separen las distintas fracciones. Por lo general, el lavado y la decantación son procesos que se suelen asociar.¹⁰⁵

C. Inyección del injerto

Mediante una cánula roma de un diámetro aproximado de 1-2mm, se inyecta el injerto graso en el plano subcutáneo, subglandular e incluso si se desea se puede aplicar de forma intramuscular (Fig. 7).

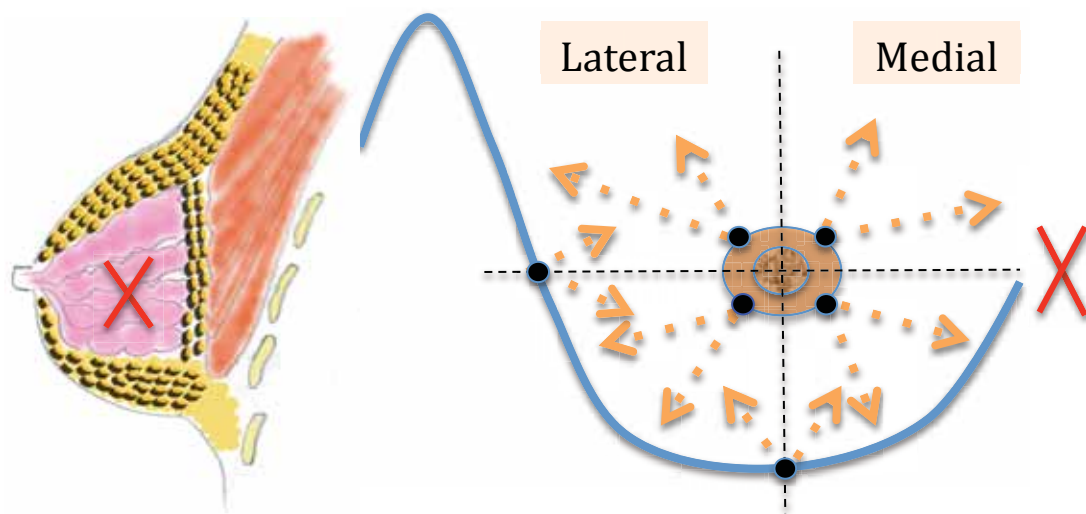


Figura 7: En la imagen de la izquierda se observan los distintos planos donde se puede depositar la grasa evitando la zona glandular (X). El esquema de la derecha indica el sitio ideal para realizar las incisiones puntiformes por donde entra la cánula para realizar el *lipofilling*. Nótese la zona con la "X", demarca la zona del escote donde no es recomendable realizar incisiones para evitar cicatrices inestéticas.

3.7. Complicaciones del *lipofilling* en la mama

El uso de pequeñas incisiones y de cánulas romas ayudan a minimizan la posibilidad de dañar estructuras subyacentes tales como nervios, conductos linfáticos y vasos sanguíneos.⁵⁰ Largo et al.¹⁴⁷ publicaron que de 1.453 pacientes sometidos a *lipofilling* de mama, las complicaciones más comunes eran la aparición de nódulos palpables que no requerían intervención quirúrgica (7%), resultados insatisfactorios en volumen, forma y/o simetría (3%), e infecciones (0,7%). La disestesia, linfadenitis, dolor, equimosis o hematomas parecen ser de menor importancia. No se ha documentado disminución en la sensibilidad del pezón o trastorno de lactancia secundario al injerto de grasa en las mamas.¹⁴⁷ A diferencia de los injertos en glúteos donde se utilizar volúmenes elevados de grasa, en la mama tampoco se han descrito muertes a consecuencia de este procedimiento.¹⁴⁷ Agha et al.¹⁴⁸ detectaron en una revisión de 24 estudios; 7,3% de complicaciones en 2.832 mamas tratadas. La necrosis grasa representó el 62% de todas las complicaciones.

Tabla 1: Complicaciones del *lipofilling*

Tipo de Complicación	
Nódulos/Masas	11,5 %
Quistes	6,9 %
Hematoma	6,3 %
Calcificaciones	5,2 %
Estrías mamarias	4,4 %
Liponecrosis	4,0 %
Granulomas	3,6 %
Infecciones/Celulitis	0,8 %
Seromas	0,8 %
Infección sitio donante	0,7 %
Abscesos	0,6 %
Neumotórax	0,2 %
Retraso cicatrización heridas	0,1 %
Tasa total de complicaciones	8,4 %

En la tabla 1 se resume una revisión reciente de Groen et al.¹⁴⁹ que incluye 33 estudios publicados. Identificaron 461 complicaciones de un total de 5.502 pacientes sometidos a *lipofilling* (IC 95%: 7,6-9,1). Los nódulos/masas, quistes y liponecrosis suman la gran mayoría de las complicaciones.

A. Reabsorción del tejido trasplantado

Sin duda el mayor inconveniente de *lipofilling* y que más preocupa a los que la utilizan, es la reabsorción del injerto. Si bien, algunos autores la consideran un proceso fisiológico y no una complicación como tal, la utilización de una técnica prolija y rigurosa son determinantes para conseguir tasas de éxito elevadas. Las tasas de pérdida del injerto varían entre 40% a 90%.¹⁵⁰⁻¹⁵² Los injertos grandes presentan mayores tasas de licuefacción, necrosis y formación de quistes, mientras que los injertos más pequeños tienden a ser reabsorbidos.^{131, 135} Si se desean transferir volúmenes elevados, se deben realizar transferencias de forma seriada en el tiempo para no saturar la zona receptora y así asegurar que la mayor parte del injerto sobreviva.^{49, 131, 153}

La reabsorción de la grasa también se ve alterada con una incorrecta manipulación, cuando queda sanguinolenta, se infecta, no se sigue una correcta técnica de aspirado, o se utiliza grasa de zonas muy fibrosas como la parte superior del tronco. Para evitar este problema, diversos autores recomiendan sobre-correr entre un 30-50%. Para asegurar la viabilidad del tejido, es necesario manipular la grasa suavemente, colocando pequeños volúmenes, distribuidos en diversas capas del tejido subcutáneo y/o muscular. Idealmente la grasa debe ser inyectada mientras que el cirujano está retirando la cánula y no avanzando en el tejido para evitar dañarla. Se recomienda evitar el ejercicio físico intenso al menos durante la primera semana postoperatoria.⁶²

B. Infección

La infección primaria puede evitarse siguiendo las técnicas habituales de asepsia y antisepsia de quirófano, asociados al uso de antibióticos inyectables perioperatorios de amplio espectro. Cualquier foco de infección a distancia (por ejemplo, amigdalitis o infección respiratoria) deben ser tratadas previamente, porque la infección secundaria por vía hematológica puede anidarse en la grasa causando la formación de abscesos. Últimamente se ha detectado la aparición de infecciones micobacterianas relacionadas con una mala asepsia del interior de las cánulas, por ello es muy importante lavar bien el lumen de las cánulas antes de ponerlas a esterilizar. La esterilización sólo con líquidos no es correcta, el instrumental metálicos debe ser tratado en autoclave y los tubos de goma necesitan de esterilización mediante gas. También existen casos descritos de infección viral por crecimiento de verrugas en los puntos de entrada de la cánula.¹⁴⁹

C. Embolismo

El tromboembolismo es una complicación rara en la mama pero se debe tener presente. Se previene utilizando epinefrina durante la extracción de la grasa, el uso cánulas romas, inyectando la grasa con el movimiento de retirada de la cánula, vigilar el uso cercano a vasos grandes y utilizar vendajes compresivos en la zona donante.¹⁵⁴ Es una complicación grave cuando se utiliza

en la cara o zonas perioculares, ya que puede acarrear a un ictus o pérdida de la visión.¹⁵⁵

D. Calcificaciones y detección precoz del cáncer

Inicialmente se pensaba que el injerto de grasa en la mama podría interferir con la detección del cáncer de mama; sin embargo, no se ha encontrado ninguna prueba concluyente al respecto.¹⁵⁶ Los estudios radiológicos sostienen que las técnicas de imagen actuales (ultrasonido, mamografía y resonancia magnética) pueden diferenciar correctamente el tejido graso injertado, las microcalcificaciones y las lesiones sospechosas.¹⁵⁷ El momento de su aparición, su localización y sus características de tamaño y forma no debe llevar a confusión a un radiólogo experimentado. Las microcalcificaciones de la necrosis grasa son peri-parenquimatosas, homogéneas, no espículadas ni ramificadas.¹⁵⁷ Además siempre que sea necesario se podrán aclarar dudas mediante una biopsia dirigida.¹⁵⁶

Las calcificaciones benignas permanecen estables en el tiempo y pueden aparecer de forma tardía, hasta varios meses después del *lipofilling*. Por otro lado, las microcalcificaciones no son exclusivas del *lipofilling*, ya que pueden estar presentes después de una cirugía conservadora de mama, mastectomía, aumento mamario con implantes, capsulotomía, o en una reducción mamaria.⁵⁰

E. Quistes, pseudoquistes y nódulos de necrosis grasa

El tejido graso cuando no está bien perfundido, puede morir y cicatrizar formando quistes simples, quistes oleosos y nódulos necróticos. Los quistes suelen ser pequeños y auto-limitados, pero pueden llegar a ser de tamaño considerable en casos de grandes lipo-transferencias a la mama. En quistes pequeños, las inyecciones de triamcinolona intralesional puede ser útil si no se resuelven espontáneamente. Los quistes más grandes pueden ser aspirados usando una cánula de 2 mm.¹⁵⁸ Una forma de prevención es no inyectar grandes volúmenes de grasa en una misma área para evitar la formación de quistes oleosos (Fig. 8). Los quistes oleosos ocurren por la confluencia de células de grasa necróticas, formados por un revestimiento de macrófagos y la reabsorción puede tardar años. Incluso, a través de mamografías se han detectado masas quísticas dolorosa de gran tamaño con la cápsula calcificada apenas 10 meses después del procedimiento.¹⁵⁹ Con el tiempo la necrosis grasa tiende a involucionar en nódulos duros compuestos por tejido fibrotico-cicatricial que pueden ser fácilmente diferenciados con una biopsia con aguja.



Figura 8: Paciente en la que se palpa un quiste oleoso que es confirmado con mamografías (A). Aprovechando un retoque para corregir el surco mamario se realiza la exéresis del quiste (B) y se envía la pieza para estudio anatomopatológico que confirma la naturaleza benigna del quiste (C).

F. Necrosis traumática de la grasa

Después de un golpe o incluso un trauma indirecto (por ejemplo, contracción del músculo pectoral mayor) puede aparecer un nódulo a menudo indoloro. El aumento de volumen suele estar cercano a la piel e incluso puede producir la retracción del pezón, diagnosticándose erróneamente como una neoplasia. La historia de la reconstrucción con grasa y los traumatismos deben alertar al médico. Si se extrae, la necrosis grasa es de aspecto blanquecino y de consistencia gredosa.⁶²

G. Necrosis de piel

Es una complicación poco frecuente que se puede observar en la zona donante en caso de una liposucción muy extensa. En la mama es más raro, pero se puede observar en caso de aplicar volúmenes desproporcionadamente elevados o en caso de lesión del pedículo arterial cuando el *lipofilling* se utiliza de forma combinada con otra técnica de colgajo tanto libre como pediculado.⁶²

H. Asimetría

La asimetría puede ser el resultado de una técnica incorrecta, reabsorción irregular de grasa, hipertrofia o atrofia de la grasa, o aplicación incorrecta de prendas de presión externa.⁶²

I. Grasa hemorrágica, hematomas y seromas

A los pacientes se les pide que se abstengan de tomar aspirina, betabloqueantes, preparados de vitamina E, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y de fumar durante al menos 10 días previos a la cirugía para evitar problemas de coagulación y cicatrización.⁶² La grasa puede salir excesivamente hemorrágica si se utilizan cánulas en mal estado, no se realiza una adecuada infiltración tumescente o no se respetan los tiempos de espera para que la epinefrina haga efecto. Una infiltración poco cuidadosa y un vendaje compresivo postoperatorio inadecuado, repercutirá negativamente sobre la incidencia de seromas y hematomas de la zona donante. En caso de seromas crónicos, pueden ser resueltos con aspiración e inyección de aire ambiente.⁶² La aparición de equimosis en la zona de la mama tras el *lipofilling* es normal y no requiere de ningún tratamiento específico.¹⁶⁰ Los hematomas en la mama tras un *lipofilling* sin ningún otro procedimiento asociado son muy poco frecuentes, y se pueden resolver con una punción evacuadora.¹⁴⁹

J. Lesiones iatrogénicas

No son frecuentes, pero se deben descartar cuidadosamente hernias abdominales durante el preoperatorio para evitar lesiones durante la liposucción. En la mama no existen nervios de relevancia clínica y el uso de cánulas romas disminuye mucho la posibilidad de neurotmesis. Sin embargo, algún grado de neuropraxia y axonotmesis se pueden producir en nervios

sensitivos, que por lo general se recuperan de forma espontánea con el paso del tiempo. El riesgo de realizar un neumotórax iatrogénico con la cánula a la hora de depositar la grasa en la mama se debe vigilar y no perder la concentración al final de la cirugía.¹⁶¹

K. Pigmentación de la piel

La hiperpigmentación de la piel puede ocurrir si la grasa se escapa a través de los puntos de entrada en el postoperatorio. Esta pigmentación es más marcada en las personas de tez oscura. Se puede tratar con hidroquinona y protectores solares, pero por lo general es autolimitada.⁶²

L. Migración de la grasa

La inyección excesiva de grasa en una sola área, la acción muscular, la presión externa de apósitos mal colocados o el dormir sobre el área de inyección grasa, pueden provocar la migración de la grasa a una zona no deseada.⁶²

M. Complicaciones del sitio donante

Las complicaciones del sitio donante son ser mínimas y están relacionadas con la técnica de liposucción.¹⁰⁵ Entre ellas destacan las equimosis, el edema, los hematomas, las parestesia, el dolor, las infecciones, las

cicatrices inestéticas, las irregularidades del contorno y el daño a estructuras subyacentes como la penetración intraperitoneal o intramuscular de la cánula.¹⁶¹

3.8. Rol del tejido adiposo en el cáncer local y metastásico

Actualmente ya es conocido que el autotrasplante de grasa, puede conducir a la necrosis grasa y las calcificaciones, pero estas complicaciones no son significativamente mayores que las ocurridas después de una mastectomía de reducción.¹⁵⁷ No existe hasta la fecha evidencia científica de que el injerto de grasa interfiera con la detección del cáncer de mama.^{157, 162, 163} La conjetura de que un injerto de grasa pueda inducir un neo-cáncer, acelerar el crecimiento de un cáncer pre-existente o reactivar un cáncer previamente tratado, no se ha podido responder con certeza.¹⁵⁶ Hasta la fecha, no hay información consensuada y contrastada que se puedan transmitir a los pacientes respecto de las eventuales propiedades oncogénicas de los injertos grasos.¹⁴⁷

A. Estudios in-vitro y en modelos animales

La glándula mamaria en sí misma es fuente de una población auto-renovable de células madre inactivas, que son capaces de diferenciarse a células ductales, alveolares y mioepiteliales.^{164, 165} Existen estudios que evidencian un papel preponderante de estas células en el desarrollo del cáncer mamario.^{166, 167} Sin embargo, el crecimiento y la progresión de las células tumorales de la mama también dependen del microambiente del tejido graso, donde existe una gran variedad de moléculas de señalización, citoquinas y factores de crecimiento.¹⁶⁸ Todos estos factores son conocidos por desempeñar un papel significativo en la regeneración de tejidos, la neovascularización, la

carcinogénesis y la progresión del tumor.¹⁶⁹ La progresión del cáncer se basa en células del estroma, una población mixta de células fibroblastoides de origen mesenquimal y hematopoyético que conforman el microambiente tumoral.¹⁷⁰ Estos fibroblastos asociados al cáncer (FAC) intervienen en la matriz extracelular responsable de la desmoplasia, estimulan la vascularización y la transición epitelio-mesenquimal, así como silencian la respuesta inmune antitumoral.¹⁷¹ Estos efectos son mediados por factores angiogénicos, inmunosupresores, antiapoptóticos y mitogénicos secretados por los FAC.¹⁷² Mientras que los leucocitos derivados de la médula ósea contribuyen funcionalmente al microambiente tumoral, las células del estroma mesenquimal (CEM) parecen ser los progenitores predominantes de los FAC.¹⁷¹ Las CEM detectan al cáncer como un sitio hipóxico/inflamatorio, lo que explica su diferenciación.¹⁷⁰ El medio tumoral está compuesto de las mismas poblaciones celulares del estroma-vascular del tejido adiposo que circunda el cáncer asociado a la obesidad.¹⁷³ Estas observaciones derivan en la hipótesis de que el tejido adiposo, abundante en la obesidad, es un contribuyente a la reserva de células estromales tumorales.¹⁷⁴ En la médula ósea se encuentra un bajo número de CEM, mientras que el tejido adiposo contiene un gran número de CEM. La proliferación de estos progenitores de los adipocitos mesenquimatosos, denominados células del estroma adiposo (CEA), se encuentran aumentados por gramo de tejido adiposo en los individuos obesos.¹⁷⁵ Las células del estroma adiposo contribuyen a la producción de adipocinas (hormonas derivadas del tejido adiposo), citocinas y factores de crecimiento. En este contexto, las adipocinas se han propuesto para explicar el

vínculo entre la obesidad, que se manifiesta como el crecimiento excesivo de la tejido graso y el cáncer de mama, así como otros cánceres.¹⁷³ Aunque los adipocitos son principalmente productores de adipocinas endocrinas, es posible que al igual que los leucocitos contenidos en el tejido adiposo, puedan funcionar como adipocinas paracrinas. La movilización sistémica de CEM es conocida en la obesidad y es mayor en pacientes con cáncer, lo que sugiere una mayor probabilidad de intercambio celular en ambientes tumorales.^{176, 177}

No hay evidencia de que las CEA o las CEM en general, sean directamente tumorigénicas, aunque se sabe que los liposarcomas contienen una población celular de agresiva malignidad que se asemeja a las CEA.¹⁷⁸ Sin embargo, un conjunto de datos indica que estas células pueden adquirir una función de soporte del tumor.¹⁷⁵ Mediante el uso de modelos animales en ratón, Bertolini et. al.¹⁷⁵ han acumulado evidencia de que el tejido graso promueve la progresión del cáncer al servir como fuente de células migratorias que secretan factores de crecimiento dentro del tumor.¹⁷⁹ Así las CEA reclutadas en tumores se pueden incorporan en vasos sanguíneos como pericitos y diferenciarse en adipocitos de una manera dependiente de la obesidad.¹⁸⁰ Estas células derivadas del tejido graso podrían potenciar las propiedades de soporte en el microambiente del tumor mediante una vascularización tumoral incrementada, así como la supervivencia y la proliferación de células malignas vecinas. Charvet et al. han observado que las células neoplásicas migran 10 veces más en medios de cultivos con CEA que en cultivos aisladas.¹⁸¹

En estudios con animales, se ha visto que los injertos de CEA provocaban una progresión acelerada del cáncer.^{182, 183} Estudios posteriores sugieren que el aumento de la vascularización y la adipogénesis promovida por las CEA aumentan la supervivencia y la proliferación de células malignas vecinas.¹⁸⁴ Además, otros estudios recientes sugieren un papel del estroma derivado del tejido graso en la metástasis del cáncer.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

En los últimos años se ha sumado al desarrollado el concepto de injerto de grasa enriquecido en células madre.^{187, 188} Se trata de dispositivos que incrementan el porcentaje de células madre presentes en los injertos de grasa. Esto plantea aún más dudas sobre la seguridad oncológica del *lipofilling* en la mama en caso de ser utilizado con grasa enriquecida con estas células, dado su elevado potencial angiogénico, antiapoptótico, inmunomodulador, quimiotáctico y modulador de cicatrices.¹⁸⁹

La influencia directa de las células madres mesenquimales (CMM) en las células tumorales residuales o inactivas es motivo de discusión. Las líneas de cultivos celulares con adenocarcinomas epiteliales asociadas a CMM, demostraron tener aumentada la proliferación celular, la viabilidad tumoral y disminuida la capacidad apoptótica.¹⁹⁰ Las CMM humanas en cultivo in-vitro a largo plazo pueden mostrar después de varios meses transformación espontánea.¹⁹⁰ El análisis adicional de estos tumores dio soporte a la teoría de que algunos carcinomas primarios podrían derivarse de las CMM.¹⁹¹ Tras la inclusión de CMM humanas en células cancerígenas de mama, se observó una

significativa proliferación y diseminación del cáncer.¹⁷¹ En modelos murinos se ha observado que el lipo-injerto promueve la progresión del cáncer de mama metastásico.¹⁸³ Por otro lado, un equipo chino presentó resultados contradictorios, encontró que las CMM humanas eran capaces de inhibir la proliferación, la expresión de oncogenes y la capacidad de formación de colonias celulares cancerígenas en el hígado.¹⁹² Otro grupo detectó un potencial anti-angiogénico elevado de las CMM, lo que dio lugar a la apoptosis de células tumorales y anuló la progresión tumoral.¹⁹³

B. Injertos enriquecidos con células madres

Aunque el seguimiento oncológico es limitado a 12 meses, en un ensayo clínico multicéntrico sobre la reconstrucción mamaria con injertos de grasa enriquecidos con células madre para la cirugía conservadora de mama, no se han visto resultados adversos.¹⁹⁴ Un estudio japonés con 20 pacientes seguidos de forma prospectiva tampoco ha observado complicaciones oncológicas significativas con un seguimiento medio de 9 meses.¹⁹⁵ Otro grupo con 40 pacientes en las que inyectó injertos de grasa enriquecida para el aumento estético lo consideran un procedimiento seguro y eficiente.¹⁹⁶ El mismo grupo publicó datos con RNM sin alteraciones significativas en 15 pacientes sometidos al mismo procedimiento con un seguimiento medio de 12 meses.¹⁸⁸ Por tanto en este apartado los datos son muy limitados y de momento se desaconseja el enriquecimiento de injertos grasos con células madres para la reconstrucción de mama.

4. Recidiva del cáncer y *lipofilling*

4.1. Generalidades

Los nuevos datos que han salido a la luz respecto al papel que jugarían las células del tejido adiposo en el desarrollo de varios tipos de lesiones neoplásicas, han sembrado dudas con respecto a la seguridad de la utilización de terapias con células madre mesenquimales en pacientes con antecedentes de cáncer.¹⁹⁷ Este asunto tiene especial relevancia cuando hablamos del *lipofilling* en la reconstrucción de mama. Es absolutamente necesario descartar que la transferencia de células del tejido graso al área excisional de la mama pueda tener efectos perjudiciales para la paciente. Incluso, ante la posibilidad de que algunas células cancerígenas puedan estar presentes en el tejido después de una mastectomía, o en el parénquima mamario tras una cirugía conservadora. La inyección de células de tejido adiposo en estas áreas podría estimular el crecimiento de un cáncer "latente". Por lo tanto, si queremos seguir utilizando el *lipofilling* en pacientes con antecedente de cáncer mamario, es obligatorio demostrar que el procedimiento no aumenta el riesgo de recaída de la enfermedad.

4.2. *Lipofilling* después de cirugía radical de mama

Después de una mastectomía no debería quedar tejido mamario in situ. Por ello, no debería existir ningún riesgo de recidiva local después de una mastectomía, y por tanto, el riesgo de injerto de grasa podría considerarse

limitado. Lamentablemente esto no es así, se ha visto que hasta en un 76% de las mastectomías queda tejido mamario residual en el lecho quirúrgico, sobre todo en la zona centro-superficial y cuadrante ínfero-externo de la mama.¹⁹⁸ Por tanto los injertos enriquecidos con células madres tampoco está recomendados en este caso y el seguimiento radiológico-clínico es obligatorio según los esquemas oncológicos convencionales.

4.3. *Lipofilling* después de la cirugía conservadora de mama

El objetivo de la cirugía conservadora de mama es conseguir una resección completa del tumor con un buen resultado estético. En este grupo, el riesgo de recidiva ipsilateral del cáncer de mama es de hasta 10% en 10 años. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes que recaen lo hacen dentro de los primeros 5 años.¹⁹⁹ Por lo tanto, al ser un subgrupo de mayor riesgo, habrá que vigilar detenidamente las indicaciones, los riesgos y los beneficios que pueden aportar el *lipofilling* en cada caso. Moltó et al.¹⁰⁶ se ha aventurado a utilizar el *lipofilling* de forma inmediata para la reconstrucción de mama en 37 pacientes con cirugía conservadora, y aunque el seguimiento aún es corto, no ha presentado ninguna recidiva durante un seguimiento medio de un año.

4.4. *Lipofilling* en la reconstrucción con colgajos

La reconstrucción con colgajos para la reconstrucción de mama estuvo en tela de juicio durante muchos años por los mismos motivos que hoy en día

son utilizados en contra de los injertos de grasa. Sin embargo, hasta ahora los colgajos han demostrado ser seguros tanto en la reconstrucción mamaria primaria como diferida.²⁰⁰⁻²⁰² Si el *lipofilling* se realiza sin enriquecimiento adicional de células madres, probablemente los injertos lipoaspirados contengan una cantidad similar de estas células que un colgajo del mismo volumen, por tanto podríamos extrapolar su seguridad oncológica si sólo consideramos este aspecto.

4.4 *Lipofilling* en pacientes BRCA 1-2 y Her-2

Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y tienen un peor pronóstico.²⁰³ Sin embargo, hasta el momento no existen estudios con datos objetivos que permitan dar recomendaciones claras respecto al uso del *lipofilling* en estos casos.

5. Opiniones y consenso de las sociedades científicas

A lo largo de la historia, las sociedades de cirugía plástica tanto de Europa como de Estados Unidos han sido críticas sobre la utilización del *lipofilling* en la reconstrucción de mama. En 1987, el comité para nuevos procedimientos de la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (ASPS) publicó un informe sobre el trasplante autólogo de grasa y las conclusiones fueron las siguientes:⁹⁷

1. La inyección de grasa autóloga tiene base histórica y científica.
2. Es todavía un procedimiento experimental.
3. La inyección de grasa ha logrado resultados variados y se necesitan estudios clínicos controlados a largo plazo antes de que se puedan hacer conclusiones firmes sobre su validez.
4. El trasplante de grasa para el aumento mamario puede inhibir la detección temprana del carcinoma de mama y es peligroso para la salud pública.

En Europa, la primera en manifestarse fue la Sociedad Francesa de Cirugía Plástica, que publicó una recomendación en 2007 para posponer el *lipofilling* en la mama con o sin antecedentes de cáncer de mama, a menos que se llevase a cabo dentro de un ensayo de investigación clínico.²⁰⁴ En esta misma línea, la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos decidió investigar la seguridad oncológica del uso del *lipofilling* y creó un equipo de trabajo, el

“ASPS Fat Graft Task Force”.¹⁵⁶ En 2009 publicaron sus conclusiones; habían sólo 6 artículos de las 111 referencias bibliográficas citadas donde se analizaba el impacto que podría tener la transferencia autóloga de grasa en la detección del cáncer de mama, pero en ninguno de ellos se estudiaba específicamente la incidencia o recidiva del cáncer de mama. El grupo de trabajo tampoco investigó las interacciones celulares adipocito-estroma-cáncer en el contexto del desarrollo de recidivas locales o metastásicas. Basándose en un número limitado de estudios y con pocos casos, estos declararon que no se había observado interferencia en la detección del cáncer de mama (evidencia nivel V). Apuntaron la necesidad de más estudios para mejorar el nivel de evidencia, y que de momento los cirujanos que consideraran a un paciente para un *lipofilling* en la mama deberían ser cautelosos en identificar a aquellos pacientes con factores de riesgo. Únicamente se aventuran solo a recomendar realizar siempre una mamografía antes de la cirugía.

Así mismo, la Sociedad Italiana de Cirugía Plástica en 2010 aconsejó a los cirujanos realizar *lipofilling* con precaución y con un formulario de consentimiento informado específico al procedimiento, pero no impuso ninguna restricción con respecto a las indicaciones de la lipo-transferencia.

La mayoría de los artículos publicados con el uso del *lipofilling* en la mama se centran básicamente en las bondades del resultado estético del procedimiento, la fiabilidad, tasas de reabsorción de la grasa y complicaciones no oncológicas. En una revisión de la técnica publicada por Chan et al. en 2008,

sólo encontraron 8 estudios que documentaron sus resultados clínicos. De ellos, sólo dos trabajos evaluaron la utilidad del *lipofilling* en la reconstrucción de mama. Lamentablemente la discusión nuevamente se centraba sólo en las complicaciones de la técnica y en el riesgo de las microcalcificaciones tras el procedimiento, pero no se proporcionó ninguna información sobre el riesgo de recidiva local. En una revisión sistemática más reciente realizada por Krastev et. al. en 2013,⁹⁶ hubo nueve artículos de 269 que mencionaron el seguimiento oncológico, pero sólo uno utilizó un grupo control.

Ante las dudas que concita el enriquecimiento de los injertos grasos con células madre, la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos ha publicado lo siguiente; “Las terapias con células madre deben diferenciarse claramente del injerto de grasa convencional. Se recomienda realizar terapias con células madre sólo bajo protocolos de estudios clínicos controlados y bajo la aprobación del comité institucional correspondiente.¹⁹⁷

Se han descrito numerosas rutas autocrinas, paracrinas, endocrinas y exocrinas como factores carcinogénicos de la mama.^{59, 205-207} Todos estos factores interaccionan entre si dentro del microambiente tumoral. De ahí la importancia de interpretar con sentido común los resultados de estudios in vitro que investigan el efecto de un factor aislado dentro de un cultivo de linaje celular. Con esta tesis, pretendemos aportar nueva evidencia clínica sobre el potencial riesgo oncológico de los procedimientos con *lipofilling* utilizados para

la reconstrucción de la mama, y discutir las posibles contradicciones entre la evidencia molecular y clínica.

II. HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS

La reconstrucción mamaria con la técnica de auto-transferencia de tejido graso o lipofilling, no incrementa el riesgo de recidiva loco-regional en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

III. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

- **Objetivo 1:**

Comparar los resultados oncológicos enfocados en la recidiva loco-regional, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de dos grupos de pacientes; un grupo de mujeres con antecedente de cáncer de mama en las que se utilizó la técnica del lipofilling para la reconstrucción mamaria, con otro grupo de similares características epidemiológicas pero en las que no se utilizó el lipofilling.

- **Objetivo 2:**

Determinar si existen factores predictivos de riesgo oncológico asociados tanto a las características intrínsecas de los pacientes como a la técnica misma del lipofilling que puedan influir en el riesgo de recaída del cáncer de mama.

- **Objetivo 3:**

Conocer las complicaciones asociadas a la reconstrucción mediante la técnica del lipofilling.

IV. ARTÍCULOS

ARTÍCULO 1

Título:

*“Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction:
195 consecutive cases and literature review”*

Autores:

Claudio Silva-Vergara M.D., Joan Fontdevila M.D., PhD., Jordi Descarrega M.D.,
Fernando Burdio M.D., PhD., Tai-Sik Yoon M.D., PhD., Luis Grande M.D., PhD.

Fecha publicación:

Enviado el 18 de Agosto de 2015; aceptada el 22 de Diciembre de 2015 y
publicada en Abril de 2016.

Referencia bibliográfica:

Silva-Vergara, C., Fontdevila, J., Descarrega, J., Burdio, F., Yoon, T. S., Grande, L.
Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive
cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:475-481.
PMID: 26876108 DOI: 10.1016/j.bjps.2015.12.029

Revista:

Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (JPRAS), es una revista
publicada por Elsevier. Asociación Británica de Cirujanos Plásticos,
Reconstructivos y Estéticos (BAPRAS), se encuentra indexada y tiene un factor
de impacto de 1.743 puntos (2016 Journal Citation Report, Thomson Reuters®).

Nota:

Este artículo fue seleccionado por el sitio web “OncToday”, siendo publicado un análisis del mismo en la sección “Beyond the Abstract”, enlace:

<https://onctoday.com/beyond-the-abstracts/breast-cancer/28226-oncological-outcomes-of-lipofilling-breast-reconstruction-195-consecutive-cases-and-literature-review-beyond-the-abstract.html>

ARTÍCULO 2

Título:

“Breast Cancer Recurrence is Not Increased with Lipofilling Reconstruction. A Case-Controlled Study”

Autores:

Claudio Silva-Vergara M.D., Joan Fontdevila M.D., PhD., Omar Weshahy MD., Marta Yuste MD., Jordi Descarrega M.D., Luis Grande M.D., PhD.

Fecha publicación:

Enviado el 24 de Octubre de 2016; aceptada el 21 de Febrero de 2017 y publicada en la revista *Annals of Plastic Surgery*, EEUU.

Referencia bibliográfica:

Silva-Vergara, C., Fontdevila, J., Weshahy, O., Yuste, M., Descarrega, J., Grande, L. Breast Cancer Recurrence Is not Increased With Lipofilling Reconstruction: A Case-Controlled Study. *Ann Plast Surg* 2017 (25 de Mayo, PMID: 28542073. DOI: 10.1097 SAP.0000000000001106. Epub ahead of print).

Revista:

Annals of Plastic Surgery Journal es una revista publicada por Wolters Kluwer Health, Inc. Se encuentra indexada y tiene un factor de impacto de 1.535 puntos (2016 Journal Citation Report, Thomson Reuters®).

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El conocimiento de los principios que regulan la efectividad de los injertos libres de grasa ha avanzado considerablemente desde los primeros experimentos con animales hasta las diversas aplicaciones clínicas de uso rutinario que existen hoy en día. Actualmente, la técnica del *lipofilling* ha ganado un espacio preponderante como herramienta quirúrgica más en la cirugía reconstructiva y estética. Ha resultado ser una técnica particularmente eficiente para remodelar la mama tras la reconstrucción parcial o total, incluso en pacientes irradiadas. Tanto cirujanos como pacientes pueden tener ideas diametralmente distintas de lo que constituye la forma ideal de una mama. Como con cualquier procedimiento quirúrgico, la técnica utilizada, la ejecución de la técnica y la experiencia del cirujano afectan el resultado.

Después de la reconstrucción mamaria con colgajos autólogos o con implantes, los pacientes pueden observarse sutiles deformidades o defectos, y considerar sus reconstrucciones incompletas.⁵⁰ Aquí es donde los injertos grasos juegan un papel crucial, pudiendo ser injertados para corregir tanto complicaciones como problemas estéticos. Es un procedimiento de bajo costo que puede realizarse bajo anestesia local y en la mayoría de los casos en régimen ambulatorio. En nuestra serie, el 62% de los procedimientos se realizaron como cirugía mayor ambulatoria (artículo 1, tabla 2). Si bien no es una técnica libre de complicaciones, estas son escasas y de baja gravedad. La mayoría de ellos son necrosis grasa y quistes oleosos detectado durante el

seguimiento clínico, fácilmente reconocidos como lesiones benignas por radiólogos entrenados,^{208, 209} y que la mayoría de las veces se pueden resolver en la misma consulta médica. Las complicaciones más graves fueron la rotura de una prótesis detectada en una prueba de ecografía rutinaria 2 meses después de un procedimiento de *lipofilling*, que aunque difícilmente es atribuible al procedimiento del *lipofilling*, tampoco se puede descartar que no sea secundaria a la penetración de la cánula y razón por la cual fue contabilizada como una complicación del procedimiento. Otro caso fue el de un hematoma en la mama después del *lipofilling* que acabó con la extracción de la prótesis. Por último, un caso de infección en la mama que se resolvió con tratamiento antibiótico (artículo 1, tabla 3). No existen en nuestra serie, ni en otras publicaciones conocidas hasta la fecha, casos de muerte peroperatoria tras un procedimiento de un *lipofilling* para la reconstrucción mamaria.²¹⁰

A pesar de sus bondades, desde el punto de vista oncológico existe cierta intranquilidad en el uso del *lipofilling* para la reconstrucción mamaria. Tras el reporte de algunos casos de recidiva tumoral en pacientes con *lipofilling*, comenzaron a surgir dudas con respecto a su seguridad ante el potencial riesgo de recidiva del cáncer de mama cuando el *lipofilling* se utilizaba con la intención de regenerar tejido sobre el que fuese un antiguo lecho tumoral.^{59, 131, 211-213}

Numerosos estudios demuestran interacciones entre adipocitos, adipocinas y el sustrato estromal como potenciales actores relevantes en la tumorigénesis del cáncer de mama.^{168, 205, 206, 214-216} Eterno et al. ha demostrado

que las células madres derivadas de adipocitos no son tumorogénicas per se; estas no son capaces de inducir cambios neoplásicos en las células mamarias normales y ninguna prueba sugiere lo contrario.²¹⁷ Sin embargo, la literatura apunta a que las secreciones de células madres derivadas de adipocitos presentes en el microambiente del injerto interactúan de manera bidireccional con las células estromales, induciendo un posible efecto estimulante sobre las células cancerosas residuales o latentes.²¹⁰ Varios estudios mencionan su preocupación con respecto a la relación entre las secreciones de adipocinas, la recidiva del cáncer de mama y las metástasis.^{59, 207, 218}

A través de un proceso de adipogénesis y angiogénesis, las células madres derivadas de adipocitos desempeñan un papel fundamental en las funciones restauradoras y reconstructivas asociadas al *lipofilling*, y son la principal razón por la que esta técnica sea tan exitosa para la reconstrucción mamaria.^{56, 196} Además, posee varias características prerrogativas (efectos anti-apoptóticos, pro-proliferativos e inmunomoduladores paracrinos), siendo muy atractivo su uso para abordajes terapéuticos regenerativos.^{183, 219} Las células madres mesenquimales del tejido adiposo secretan ciertas citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que ayudan al desarrollo y mantención de un estado pro inflamatorio que estimula la regeneración tisular. Se ha visto que las heridas y los ambientes micro-tumorales comparten una gran similitud, presentan una respuesta inflamatoria que contribuye al proceso de la tumorogénesis, así como a la difusión metastásica.^{171, 220, 221}

En el primer artículo publicado en JPRAS,¹⁶⁰ analizábamos la totalidad de los pacientes que fueron sometidas a reconstrucción de mama con *lipofilling* desde que se comenzó a utilizarse esta técnica en el año 2007 en el Hospital Clínic de Barcelona. Nuestro estudio demostró una tasa de RLR de 1,08% al año. Esta situación es comparable con los resultados oncológicos publicados por otros investigadores que utilizaron el *lipofilling* para la reconstrucción mamaria, donde se evidencian tasas de RLR que van del 0,42 al 2,79% anual (artículo 1, tabla 5).^{161, 213, 222-227} Por otra parte, si la comparamos con la RLR del cáncer de mama que se produce de forma general en pacientes sin reconstrucción con *lipofilling*, las tasas de recidiva son muy similares, entre el 1 a 2% anual.²²⁸ El primero en intentar evaluar el riesgo oncológico del *lipofilling* con un número significativo de pacientes fue Rigotti et al. en 2010, en su estudio dividieron el período de seguimiento de un mismo grupo de 137 pacientes con mastectomía y *lipofilling* en dos períodos: antes de *lipofilling* y después del *lipofilling*.²¹³ Presentaron una incidencia de RLR de 0,91% y 0,72% por año, respectivamente. Sin duda, utilizar al mismo paciente como caso y control durante períodos de seguimiento diferentes en el tiempo, produce un enorme sesgo. Asumir que la recidiva de un cáncer se comporta de forma lineal en el tiempo y que no importa el tiempo transcurrido desde la cirugía del tumor primario es un error. Sin embargo, ha significado un punto de inflexión en el análisis del riesgo oncológico del *lipofilling*.

El estudio más grande realizado hasta la fecha ha sido el de Kronowitz et al,²²⁹ de forma retrospectiva incluyó a 719 pacientes que recibieron *lipofilling*

después de la cirugía de cáncer de mama. La tasa anual de RLR fue de 0,25%, incluyendo pacientes con mastectomía y cirugía conservadora de mama. Otra serie con un número significativo de pacientes es la de Petit et al.²²² que incluyó 646 procedimientos de *lipofilling* en 513 pacientes. Presentaron una tasa de RLR anual de 1,50% para toda la serie, 1,35% y 2,19% para los pacientes con mastectomía y cirugía conservadora respectivamente. Debido a un mayor riesgo de RLR observado en un subgrupo de pacientes con carcinoma in-situ, realizaron un estudio que incluyó 59 pacientes sólo con carcinoma in-situ de mama que recibieron *lipofilling* y los compararon con un grupo de control.²³⁰ La incidencia acumulada a 5 años de RLR en los pacientes con *lipofilling* fue de 18% versus 3% del grupo control ($p = 0,02$). En 2012, Petit et al.²²³ analizaron el resultado oncológico de 321 pacientes que fueron sometidos a *lipofilling*, emparejados con 642 controles. Las tasas de incidencia de RLR fueron similares para ambos grupos de 1,15 y 1,36% anual respectivamente y no encontraron tampoco diferencia significativa en la tasa de recidiva entre los grupos de pacientes con mastectomía y cirugía conservadora.

Gale et al.²²⁵ en un estudio de similares características, compararon 211 casos de *lipofilling* con 422 pacientes control y no encontraron diferencias significativas en la RLR (1,90% frente a 1,90%). Del mismo modo, tampoco se observó diferencia significativa en los grupos con mstectomía y cirugía conservadora, cuando se compararon con su grupo de control (MST: 0,4% vs 0,6%, $p = 0,848$; CCM: 2,1% frente a 1,1%, $p = 0,533$;). Se han publicado otros

estudios con menor número de pacientes o tiempos de seguimiento más corto con tasas de RLR similares.^{109, 161, 213, 226, 227, 231}

Todos estos resultados se deben analizar con precaución, ya que entregan tasas de incidencia anuales para la RLR y vuelve a situarnos en el dilema de asumir que la recidiva ocurre de forma lineal en el tiempo. Por un defecto netamente estadístico, los estudios con seguimientos más largos en el tiempo, van a tener tasas de recidiva anuales inferiores a series con seguimientos más cortos en igualdad de condiciones. Con el fin de poder situar nuestra realidad frente a otros trabajos internacionales, en nuestro primer artículo mostramos la tasa de recidiva anual (1,08%). Sin embargo, es de suma importancia hacer hincapié en que se ha tomado en consideración la variable del tiempo y también se entrega el resultado de la supervivencia libre de RLR a través de la prueba de Kaplan y Meier (artículo 1, figura 1). Para esta serie la supervivencia libre de progresión loco-regional acumulada para la mediana del seguimiento fue del 98,3%.

Para no tener que comparar nuestros resultados con series antiguas publicadas en la literatura, se ha llevado a cabo un diseño que permita comparar la serie con pacientes lo más homogéneos posibles y así lograr obtener un resultado de mayor fuerza estadística. El artículo 2 de la presente tesis,²³² estudia 205 pacientes con antecedente de cáncer de mama y reconstrucción con *lipofilling*, que fueron comparados con 410 pacientes de similares características pero que no recibieron *lipofilling*. La RLR global fue de

3,4% y 3,9% respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos, $p = 0,525$ (artículo 2, figura 2).

Tampoco hubo diferencias en cuanto a las metástasis ni la mortalidad entre los grupos de *lipofilling* y control, ni se observaron diferencias cuando se consideraron las características histológicas o el tipos de cirugía (artículo 2, tabla 2). Las recidivas totales para los grupos de *lipofilling* y control fueron 14 (6,8%) y 32 (7,8%) respectivamente, lo que condujo a unas curvas de incidencia acumulada muy similares, $P = 0,526$ (artículo 2, figura 1).

Merece especial atención un tipo de recidiva muy agresivo en 2 de las 7 pacientes con RLR en forma de carcinoma inflamatorio en el grupo con *lipofilling*, ya que este tipo de recidiva no se observó en ninguna de los pacientes del grupo de control (Fig. 9).

Esta forma poco frecuente de cáncer de mama representa en general sólo el 2,5% de todos los cánceres de mama.²³³ Aunque con este hallazgo no podemos sacar conclusiones sólidas, para este grupo podría considerarse una incidencia extremadamente alta. Los tumores asociados con una presentación clínica inflamatoria son altamente angiogénicos, linfangiogénicos y vasculogénicos,²³⁴ riesgo que precisamente varios autores atribuyen al uso de *lipofilling* con fines reconstructivos después del cáncer de mama.^{59, 175, 211, 235}

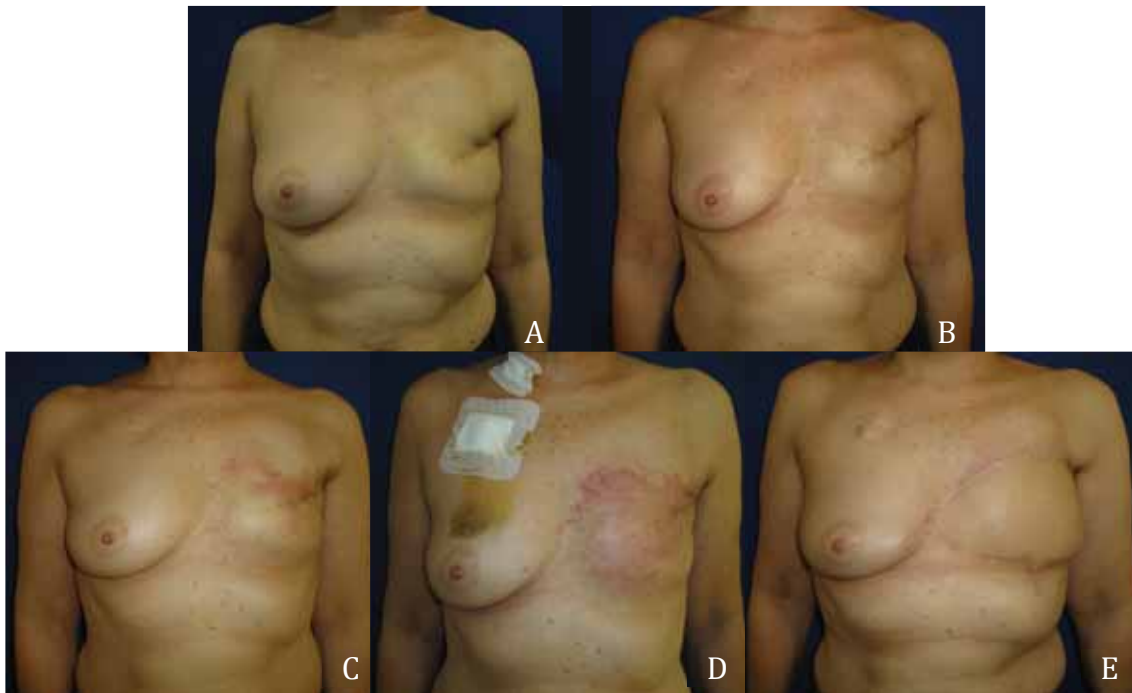


Figure 9: Mujer de 57 años con antecedente de CDI en mama izquierda. (A) secuela de mastectomía más radioterapia. (B) Control médico después de una sesión de *lipofilling* con 230ml. (C) Detección de recidiva y se realiza biopsia con aguja fina. (D-E) Pre y postoperatorio de la recidiva, exéresis amplia de todo el tejido afectado y reconstrucción con colgajo dorsal ancho.

Por otro lado, el mecanismo que se utiliza para sembrar por medio de cánulas los injertos grasos en la mama, podría estar jugando un rol significativo al arrastrar de forma mecánica células tumorales residuales a través del plexo subdérmico a la superficie de gran parte de la piel del tórax. Hasta el momento no hay casos descritos ni referencias en la literatura que vinculen el *lipofilling* con el carcinoma inflamatorio de mama, pero este es sin duda un tema que no debería pasarse por alto en futuros estudios.

Las especulaciones iniciales sobre los injertos grasos y sus potenciales consecuencias oncológicas surgen de estudios sobre la obesidad. Los adipocitos

parecían facilitar la iniciación y progresión del cáncer a través de la señalización alterada de adipocinas.¹⁷² Además, los adipocitos juegan un papel como fuente de energía abasteciendo al cáncer mediante la transferencia de ácidos grasos a las células malignas.^{236, 237} Por esta regla, inyectar un mayor volumen de grasa implicaría la colocación de un mayor número de adipocitos y células mesenquimales alrededor del antiguo lecho tumoral, lo que podría influir en el riesgo de la RLR. En el artículo 1, se intentó buscar una correlación entre estas variables. Sin embargo los pacientes presentaban una variedad significativa de lipo-transferencia que iba de los 80 a los 930 ml de grasa, haciendo difícil encontrar alguna relación con el volumen de grasa infiltrada. También se buscó la influencia que podría ejercer el peso de los pacientes, pero tampoco hubo correlación del riesgo de recaída con el IMC (dato no ilustrado). En el artículo 2, intentando profundizar en este tema, se estratificó a los pacientes según el volumen recibido de grasa y el número de procedimientos de *lipofilling* a los que fueron sometidos (artículo 2, tabla 4). En esta ocasión, tampoco se encontró ninguna relación entre estas variables. En otros estudios publicados hasta a la fecha, el volumen de grasa transferida también varía ampliamente y no se ha informado ninguna relación causa-efecto entre estas variables y el riesgo de RLR.

Otro hecho que habría que tomar en consideración para futuros análisis, es el origen de la grasa transferida. Algunos estudios han sugerido que la grasa troncular se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, y también con el cáncer de mama.^{238, 239} De hecho, la grasa es

hormonalmente activa y se sabe que las personas que sufren de obesidad abdominal tienen mayores niveles de estrógeno, lo que implica una mayor proporción de RE positivos en los tumores de mama.²⁴⁰ Por lo tanto, también se podría asumir que estas personas podrían tener un mayor riesgo de RLR después de un *lipofilling*, ya que es conocida la diferente proporción que existe de células madres y de la actividad hormonal de la grasa según las diferentes regiones corporales que se utilicen como sitio donante.²⁴¹ Si bien en la serie se refleja que existe una mayor proporción de pacientes con RE positivos (artículo 2, tabla 3), no existe diferencia en cuanto a la proporción de pacientes con RLR entre los pacientes con *lipofilling* y los casos controles. Desafortunadamente no se han publicado estudios que examinen si la grasa transferida desde el abdomen, flanco o muslos puede influir, y es difícil de estudiar dado la gran variabilidad de sitios donantes que se utilizan, muchas veces mezclando varias zonas para obtener un volumen suficiente de grasa purificada.

En la mayoría de los estudios se hace una clara diferencia entre los carcinomas invasivos y el in-situ, pero se omite la estirpe tumoral, perdiéndose información valiosa, ya que algunos tipos tumorales tienen una probabilidad mayor de recaída que otros. Por ejemplo, se sabe que los tumores de mama in-situ producen nódulos pequeños alrededor del tumor primario, que caen por debajo del límite de resolución de la mamografía y la ecografía. Semprini et al.²⁴² sugieren el uso de la resonancia magnética en el entorno preoperatorio de cada paciente, debido a su capacidad para detectar pequeñas lesiones. Un estudio de Petit et al.²³⁰ mostró un posible aumento del riesgo oncológico del

lipofilling en pacientes con carcinoma de mama in-situ (ductal y lobulillar). Por el contrario, Gale et al.,²²⁵ Kronowitz et al.²²⁹ y en nuestro estudio no se han observado diferencias en cuanto a la RLR con el uso del *lipofilling* en pacientes con carcinoma in-situ. Si los injertos de grasa influyen o no en estos nódulos cancerígenos residuales es un tema interesante y requerirá de mayor estudio.

El período de tiempo entre la cirugía primaria de la mama y el *lipofilling* podría desempeñar un papel importante en dilucidar esta discrepancia. De forma similar al grupo de Petit et al.²³⁰ Cuando analizamos los casos con *lipofilling*, encontramos un mayor riesgo de recidiva en los pacientes en que realizábamos el *lipofilling* durante los primeros 36 meses desde la cirugía del primario ($p = 0.014$).¹⁶⁰ Sin embargo, no hubo un aumento significativo de la RLR con respecto al grupo control para este mismo período, lo que sugiere que el LF no es necesariamente la causa de tal efecto, sino una consecuencia del mayor riesgo de recidiva en los primeros años de seguimiento. Ihrai et al.²⁴² en el año 2013 en un análisis retrospectivo de su serie ya hacía referencia a dejar un intervalo de 36 meses entre la cirugía del primario y el *lipofilling*, mientras que Riggio et al.²²⁷ es aún más conservador y sugiere dejar un intervalo de 55 meses. A pesar de que no existe un consenso general sobre el intervalo mínimo de tiempo entre la resección oncológica y la reconstrucción mamaria mediante *lipofilling*, un lapso de tiempo de 36 meses parece ser prudente. Después de la cirugía oncológica, el lecho de resección se encuentra en un estado inflamatorio agudo, mientras que después de cierto tiempo el lecho tumoral original ha sido reemplazado por tejido fibrótico y existe un ambiente mucho menos

tumorogénico. Un estudio de Molto et al.¹⁰⁶ describe los resultados del *lipofilling* en la reconstrucción mamaria inmediata (sin ningún intervalo de tiempo) y muestra cero recurrencias. Sin embargo existen múltiples criterios de exclusión, el tamaño muestral es pequeño y el tiempo de seguimiento de un año es muy corto para valorar el riesgo de recaída, pudiendo esto influir de forma favorable sobre sus resultado.

Se ha demostrado que la radioterapia adyuvante reduce el riesgo de RLR después de la cirugía conservadora y el riesgo de recaída y mortalidad es similar al de los pacientes con mastectomía.²⁴³ Aún es pronto para afirmar que la RT adyuvante mantiene sus efectos beneficiosos cuando los pacientes con cirugía conservadora han sido tratados con *lipofilling*. Pero podemos decir que ni en nuestro estudio ni en otros trabajos publicados, se ha observado que los pacientes con RT tuviesen un riesgo añadido con el uso del *lipofilling*.^{223, 225, 229}

Con respecto a la hormonoterapia adyuvante, Kronowitz et al.²²⁹ observan un aumento significativo en la RLR después del *lipofilling* en este grupo de pacientes. Una explicación plausible podría ser la influencia de la terapia hormonal sobre el microambiente tumoral, al potenciar la comunicación entre las células madre derivadas de adipocitos y las células cancerígenas, o el aumento del riesgo oncológico del *lipofilling* asociado a los RE y RP positivos a través de una vía desconocida. Sin embargo, a diferencia de Kronowitz et al.,²²⁹ nuestros resultados como el de otros investigadores, no demuestran una relación causa-efecto para este grupo de pacientes.

Parece haber una clara contradicción entre los estudios experimentales (in vitro y en animales) y los estudios clínicos. Considerando que se han descubierto numerosas adipocinas que potencialmente podrían promover el inicio y crecimiento del tumor, los estudios clínicos no señalan un aumento significativo de la RLR en pacientes que recibieron *lipofilling* después de la cirugía del cáncer de mama. La incidencia de RLR anual fue de 1,08% (artículo 1),¹⁶⁰ comparable a las incidencias reportadas en otras series sin *lipofilling* (1-2%)²²⁸ y no se ha observado diferencia significativa emparejando casos y controles (artículo 2).

Existe una diferencia importante entre los injertos grasos en estudios experimentales y los de estudios clínicos, ya que la concentración de células madres derivadas de adipocitos utilizada en estudios experimentales es mucho mayor que la utilizada en estudios clínicos.²⁴⁴ Por lo tanto, el efecto carcinogénico de estas células madres estará mucho más representado en los estudios ex vivo, en comparación con los ensayos en seres humanos, en los que además existen vías adicionales, no del todo conocidas para prevenir la carcinogénesis a nivel celular. Más aún, existe un entorno muy diferente en comparación con los microambientes controlados de los estudios experimentales. Por otra parte, los estudios moleculares a menudo hacen uso de líneas celulares de cáncer de mama de banco para examinar su comportamiento oncológico después del *lipofilling*, y estas líneas celulares

presentan más mutaciones y son más duraderas que las células residuales del cáncer de mama.²⁴⁵

Los ensayos clínicos aleatorizados son siempre el método ideal para la evaluación de un determinado procedimiento. Sin embargo, ante la posibilidad de la reconstrucción mamaria influyen varios factores; desde la morfología anatómica de la paciente, primordial para determinar el tipo de reconstrucción mamaria que mejor se ajuste a ella, hasta el derecho a decidir si desea o no un *lipofilling*. En este contexto, se hace prácticamente imposible una configuración aleatoria. Sin embargo, este estudio abre la puerta a futuros estudios prospectivos, multicéntricos y con un seguimiento mayor, que permitan incorporar los nuevos avances diagnósticos como de tratamiento para evaluar el riesgo oncológico del *lipofilling* a nivel clínico. Determinar si existen pacientes con factores de riesgo asociado como BRCA 1-2, o subtipos de cánceres más agresivos donde se deba limitar su uso es fundamental.

La imposibilidad de aleatorizar a los pacientes, la utilización de datos de muchos pacientes recogidos de forma retrospectiva y la falta de criterios de homogeneidad de la técnica del *lipofilling* como de sus indicaciones son las principales limitaciones del presente trabajo. Adicionalmente, durante los años de seguimiento de este estudio se han producido muchos avances médicos. Los protocolos de tratamiento han variado, los abordajes quirúrgicos han cambiado, la radioterapia se ha perfeccionado siendo más precisa y segura, hasta utilizarse en algunos pacientes de forma intraoperatoria. Pero sin duda, la

oncología médica es la que ha experimentado los mayores avances. Nuevos fármacos de quimioterapia y nuevas terapias biológicas dirigidas contra determinados tipos de cáncer han mejorado mucho el pronóstico de esta enfermedad en el último tiempo. En este sentido, es difícil valorar el impacto real que ha tenido la introducción del *lipofilling*, aunque se intenta parear los casos de *lipofilling* con controles simultáneos en el tiempo para disminuir posibles distorsiones, siempre van apareciendo nuevas variables pronósticas como el marcador Ki-67, el Her-2 o el análisis genético que modifican las pautas de tratamiento con el paso de los años.

A pesar de lo anterior, con este trabajo aportamos el mayor registro por número de pacientes y por período de seguimiento tanto de la península Ibérica como de Latinoamérica de mujeres con antecedente de cáncer de mama y reconstrucción mamaria con *lipofilling*. Al correlacionar los resultados de los pacientes reconstruidos con *lipofilling* con una población de similares características en forma de casos y controles, obtuvimos evidencias significativas de la ausencia de los supuestos riesgos oncológicos derivados del uso del *lipofilling* en pacientes oncológicos. En este escenario, cirujanos y pacientes pueden tener la confianza necesaria para continuar utilizando esta técnica de forma segura en la reconstrucción de mama en pacientes que han realizado un adecuado tratamiento y seguimiento.

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones de la presente tesis son las siguientes:

1. El *lipofilling* después del tratamiento del cáncer de mama es una técnica segura desde el punto de vista oncológico, no afecta la recidiva loco-regional, ni la supervivencia libre de enfermedad, ni la mortalidad de los pacientes con antecedente de cáncer de mama.
2. No existe un riesgo añadido de recidiva con respecto a las características de la paciente, ni del tumor que contraindiquen el uso del *lipofilling*. Tampoco se ha observado que el volumen de grasa transferida o el número de procedimientos realizados de *lipofilling* se asocien a los riesgos oncológicos. Una incidencia mayor de recidivas durante los primeros 3 años siguientes a la cirugía del tumor primario, contraindicarían el uso del *lipofilling* durante este período inicial de tiempo.
3. El *lipofilling* presenta una baja tasa de complicaciones, las cuales no son graves en la gran mayoría de los casos y pueden ser resueltas de forma ambulatoria.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Forouzanfar, M. H., Foreman, K. J., Delossantos, A. M., et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461-1484.
2. Ferlay J, S. I., Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
3. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
4. Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
5. Pourteimoor, V., Mohammadi-Yeganeh, S., Paryan, M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. *Tumour Biol* 2016;37:14479-14499.
6. Cianfrocca, M., Goldstein, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9:606-616.
7. Fisher, B., Gebhardt, M. C. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol* 1978;5:385-394.
8. Saez, R. A., McGuire, W. L., Clark, G. M. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-110.
9. Fisher, B., Bauer, M., Wickerham, D. L., et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-1557.
10. Carter, C. L., Allen, C., Henson, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
11. Koscielny, S., Tubiana, M., Le, M. G., et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709-715.
12. Bloom, H. J., Richardson, W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
13. Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyrtatos, F., Brunet, M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.

14. Rosen, P. P., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W., Hellman, S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-1251.
15. Neville, A. M., Bettelheim, R., Gelber, R. D., et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:696-705.
16. Elledge, R. M., Clark, G. M., Chamness, G. C., Osborne, C. K. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-712.
17. Brown, R. W., Allred, C. D., Clark, G. M., Osborne, C. K., Hilsenbeck, S. G. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:585-592.
18. Wenger, C. R., Clark, G. M. S-phase fraction and breast cancer--a decade of experience. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:255-265.
19. Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E. R., Caplan, R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6:1076-1087.
20. Hilsenbeck, S. G., Ravdin, P. M., de Moor, C. A., Chamness, G. C., Osborne, C. K., Clark, G. M. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-237.
21. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
22. Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
23. Schechter, A. L., Stern, D. F., Vaidyanathan, L., et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312:513-516.
24. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., McGuire, W. L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
25. Winstanley, J., Cooke, T., Murray, G. D., et al. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-450.

26. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
27. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
28. Gnerlich, J., Jeffe, D. B., Deshpande, A. D., Beers, C., Zander, C., Margenthaler, J. A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194.
29. De Vita VT, H. S., Rosenberrg S. . *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
30. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
31. Yu, P. Breast reconstruction at the MD Anderson Cancer Center. *Gland Surg* 2016;5:416-421.
32. Bromham, N., Schmidt-Hansen, M., Astin, M., Hasler, E., Reed, M. W. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004561.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
34. De Angelis, R., Tavilla, A., Verdecchia, A., et al. Breast cancer survivors in the United States: geographic variability and time trends, 2005-2015. *Cancer* 2009;115:1954-1966.
35. Wang, H. T., Barone, C. M., Steigelman, M. B., et al. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy. *Aesthet Surg J* 2008;28:165-170.
36. Rouanet, P., Fabre, J. M., Tica, V., Anaf, V., Jozwick, M., Pujol, H. Chest wall reconstruction for radionecrosis after breast carcinoma therapy. *Ann Plast Surg* 1995;34:465-470.
37. Tuttle, T. M., Jarosek, S., Habermann, E. B., et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1362-1367.
38. Yueh, J. H., Slavin, S. A., Adesiyun, T., et al. Patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction: a comparative evaluation of DIEP, TRAM, latissimus flap, and implant techniques. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1585-1595.

39. Hu, E. S., Pusic, A. L., Waljee, J. F., et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1-8.
40. Serletti, J. M., Fosnot, J., Nelson, J. A., Disa, J. J., Bucky, L. P. Breast reconstruction after breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:124e-135e.
41. Nahabedian, M. Y. Breast reconstruction: a review and rationale for patient selection. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:55-62.
42. Breuing, K. H., Warren, S. M. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg* 2005;55:232-239.
43. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
44. Rohrich, R. J., Adams, W. P., Jr., Beran, S. J., et al. An analysis of silicone gel-filled breast implants: diagnosis and failure rates. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:2304-2308; discussion 2309.
45. McCarthy, C. M., Mehrara, B. J., Riedel, E., et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1886-1892.
46. Hartrampf, C. R., Schefflan, M., Black, P. W. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216-225.
47. Maxwell, G. P. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1980;65:686-692.
48. Fujino, T., Harashina, T., Enomoto, K. Primary breast reconstruction after a standard radical mastectomy by a free flap transfer. Case report. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:371-374.
49. Coleman, S. R. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg* 1995;19:421-425.
50. Coleman, S. R., Saboeiro, A. P. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:775-785; discussion 786-777.
51. Tonseth, K. A., Hokland, B. M., Tindholdt, T. T., Abyholm, F. E., Stavem, K. Quality of life, patient satisfaction and cosmetic outcome after breast reconstruction using DIEP flap or expandable breast implant. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1188-1194.
52. Andrades, P., Fix, R. J., Danilla, S., et al. Ischemic complications in pedicle, free, and muscle sparing transverse rectus abdominis myocutaneous flaps for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2008;60:562-567.
53. V, C. Plastische Ersatz der Brust-druse durch ein lipom. *Chir Kong Verhandl* 1895 2:216.

54. Bircoll, M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:267-271.
55. Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Grignaffini, E., Rapisio, E. Autologous fat transplantation for breast reconstruction: A literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2016;12:94-100.
56. Rigotti, G., Marchi, A., Galie, M., et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1409-1422; discussion 1423-1404.
57. Coleman, S. R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:108S-120S.
58. Lindroos, B., Suuronen, R., Miettinen, S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev* 2011;7:269-291.
59. Lohsiriwat, V., Curigliano, G., Rietjens, M., Goldhirsch, A., Petit, J. Y. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "silencing" or "fueling" cancer recurrence? *Breast* 2011;20:351-357.
60. Klasen, H. J. *History of free skin grafting: knowledge or empiricism?* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1981.
61. HC, B. n. Gehungener versuch einer nasenbildung aus einen vollig getrenuten haustuck aus dem beine. *Gr u W Jour d Chir U, Augen* 1823
62. Shiffman, M. A. *Autologous fat transfer: art, science, and clinical practice.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.
63. Meulen, V. d. Considérations générales sur les greffes graisseuses et serograisseuses épiloïques et leurs principales applications. Paris thèse. 1919.
64. Santoni-Rugiu, P. S., P. J. . *A History of Plastic Surgery.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
65. G, N. Fettransplantation. *Chir Kong Verhandl* 1893 1.
66. P, S. Uber Lidbildung mit stiellosen Hautlappen. *Klin Monatsbl Augenh* 1896;34:46.
67. F, V. Uber Fettransplantation bei adharenten knochnnarben om Orbitalrand. *Arch Ottal Napoli* 1909;17:305.
68. E, L. Zur operation der Mammahypertrophie und der Haengebrust. *Dtsch Med Wochenschr* 1925;51:26.
69. E, L. Die freien Transplantationen. *Enke, Stuttgart* 1927.
70. AKG, B. Fettransplantation. *Chir Kong Verhandl* 1910;1:189.
71. A, S. Betraig zur freien Fettrannspailantation. *Veraien der Artze in Halle* 1911 58:108.
72. R, K. Betraig zur Fet-transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1912;38:1569.
73. R, G. Freien autoplastischer Transplantation. *Munchen Med Wochenschr* 1912 60:1577.

74. Rigollot-Simonnot. Fat grafts: a piece of a lipoma taken from another patient. *Paris Chir* 1913 5:613.
75. Bonamy, P. a. Tumeur des deux seins chez une femme et transplantation lipomateuse. *Bull Mem Soc Chir Paris* 1914;2:60.
76. O, L. Use of pieces of skin in deep plastic operations. *Munchen Med Wochenschr* 1929 76:2125.
77. Peer LA, P. R. Histologic studies on the fate of deeply implanted dermal grafts: observations on sections of implants buried from one week to one year. *Arch Surg* 34:268 1937 34:268.
78. Bruning P. Cited by Broeckaert, T., Steinhaus, J. . Contribution e l'étude des greffes adipueuses. *Bull Acad Roy Med Belgique* 1914;28:440.
79. H, M. Difformité faciale consecutive à une ostéomyelite du maxillaire inferieur. *Bull Soc Chir Paris* 1911:236.
80. H, M. Cicatrice facial irréguliere deformé adhérente au malaire corrigée par l'insertion sous les teguments d'une greffe grasseuse. *Bull Soc Chir Paris* 1912:225.
81. Peer LA, P. R. Loss of weight and volume in human fat grafts. *Plast Reconstr Surg* 1950 5:217-230.
82. LA, P. Transplantation of Tissues, Transplantation of Fat. *Baltimore, Williams & Wilkins* 1959.
83. Peer, L. A. The neglected free fat graft. *Plast Reconstr Surg (1946)* 1956;18:233-250.
84. J, W. Some observations of free fat grafts with reference to their use in mammoplasty *Br J Plast Surg* (1959) 263.
85. De Haan CR, S. R. Transplantability of large composite grafts improved by histamine iontophoresis. *Plast Reconstr Surg* 1964 34:547.
86. Glicenstein, J. [Dujarier's case]. *Ann Chir Plast Esthet* 1989;34:290-292.
87. Fischer, G. Liposculpture: the "correct" history of liposuction. Part I. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1087-1089.
88. Illouz, Y. G. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:591-597.
89. Illouz, Y. G. Illouz's technique of body contouring by lipolysis. *Clin Plast Surg* 1984;11:409-417.
90. Fournier, P. F., Otteni, F. M. Lipodissection in body sculpturing: the dry procedure. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:598-609.
91. Klein, J. A. The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction technique. *Dermatol Clin* 1990;8:425-437.
92. M, B. Autologous fat transplantation. Paper presented at: The Asian Congress of Plastic Surgery; February.
93. Illouz, Y. G. The fat cell "graft": a new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:122-123.

94. GW, J. Body contouring by macroinjection of autologous fat. *Am J Cosm Surg* 1987;4:103-109.
95. E, K. Lipo-injection. *Am J Cosm Surg* 1987;4:123-129.
96. Krastev, T. K., Jonasse, Y., Kon, M. Oncological safety of autologous lipoaspirate grafting in breast cancer patients: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20:111-119.
97. Report on autologous fat transplantation. ASPRS Ad-Hoc Committee on New Procedures, September 30, 1987. *Plast Surg Nurs* 1987;7:140-141.
98. Coleman, S. R. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg* 1997;24:347-367.
99. Patrick, C. W., Jr. Adipose tissue engineering: the future of breast and soft tissue reconstruction following tumor resection. *Semin Surg Oncol* 2000;19:302-311.
100. Coleman, S. R. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg* 2001;28:111-119.
101. Missana, M. C., Laurent, I., Barreau, L., Balleyguier, C. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: indications, technique and results. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:685-690.
102. Cigna, E., Ribuffo, D., Sorvillo, V., et al. Secondary lipofilling after breast reconstruction with implants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1729-1734.
103. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
104. Fan, J., Raposio, E., Wang, J., Nordstrom, R. E. Development of the inframammary fold and ptosis in breast reconstruction with textured tissue expanders. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26:219-222.
105. Hamza, A., Lohsiriwat, V., Rietjens, M. Lipofilling in breast cancer surgery. *Gland Surg* 2013;2:7-14.
106. Molto Garcia, R., Gonzalez Alonso, V., Villaverde Domenech, M. E. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae. *Breast Cancer* 2016;23:134-140.
107. Kijima, Y., Yoshinaka, H., Funasako, Y., et al. Immediate breast reconstruction using autologous free dermal fat grafts provides better cosmetic results for patients with upper inner cancerous lesions. *Surg Today* 2011;41:477-489.
108. Szychta, P., Zadrozny, M., Rykala, J., Banasiak, L., Witmanowski, H. Autologous fat transfer to the subcutaneous tissue in the context of breast reconstructive procedures. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:323-328.
109. Sarfati, I., Ihrari, T., Kaufman, G., Nos, C., Clough, K. B. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the

- ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:1161-1166.
110. Panettiere, P., Marchetti, L., Accorsi, D. The serial free fat transfer in irradiated prosthetic breast reconstructions. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:695-700.
 111. Ribuffo, D., Atzeni, M., Guerra, M., et al. Treatment of irradiated expanders: protective lipofilling allows immediate prosthetic breast reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:1146-1152.
 112. Serra-Renom, J. M., Munoz-Olmo, J. L., Serra-Mestre, J. M. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: formation of new subcutaneous tissue. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:12-18.
 113. de Blacam, C., Momoh, A. O., Colakoglu, S., Tobias, A. M., Lee, B. T. Evaluation of clinical outcomes and aesthetic results after autologous fat grafting for contour deformities of the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:411e-418e.
 114. Sinna, R., Delay, E., Garson, S., Delaporte, T., Toussoun, G. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: a preliminary report of 200 consecutive cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1769-1777.
 115. Bonomi, R., Betal, D., Rapisarda, I. F., Kalra, L., Sajid, M. S., Johri, A. Role of lipomodelling in improving aesthetic outcomes in patients undergoing immediate and delayed reconstructive breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1039-1045.
 116. Khouri R, D. V. D. Breast reconstruction and augmentation using pre-expansion and autologous fat transplantation. *Clin Plast Surg* 2009;36:269-280.
 117. Kato, H., Suga, H., Eto, H., et al. Reversible adipose tissue enlargement induced by external tissue suspension: possible contribution of basic fibroblast growth factor in the preservation of enlarged tissue. *Tissue Eng Part A* 2010;16:2029-2040.
 118. Whelan, T. J., Julian, J., Wright, J., Jadad, A. R., Levine, M. L. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-1229.
 119. Benson, J. R., Jatoi, I., Keisch, M., Esteva, F. J., Makris, A., Jordan, V. C. Early breast cancer. *Lancet* 2009;373:1463-1479.
 120. Phulpin, B., Gangloff, P., Tran, N., Bravetti, P., Merlin, J. L., Dolivet, G. Rehabilitation of irradiated head and neck tissues by autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1187-1197.

121. Sultan, S. M., Stern, C. S., Allen, R. J., Jr., et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:363-372.
122. Salgarello, M., Visconti, G., Barone-Adesi, L. Fat grafting and breast reconstruction with implant: another option for irradiated breast cancer patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:317-329.
123. Katz, A. J., Lull, R., Hedrick, M. H., Futrell, J. W. Emerging approaches to the tissue engineering of fat. *Clin Plast Surg* 1999;26:587-603, viii.
124. Makarov, A. V., Arutyunyan, I. V., Bol'shakova, G. B., Volkov, A. V., Gol'dshtein, D. V. Morphological changes in paraurethral area after introduction of tissue engineering construct on the basis of adipose tissue stromal cells. *Bull Exp Biol Med* 2009;148:719-724.
125. Coradeghini, R., Guida, C., Scanarotti, C., et al. A comparative study of proliferation and hepatic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Cells Tissues Organs* 2010;191:466-477.
126. Aluigi, M. G., Coradeghini, R., Guida, C., et al. Pre-adipocytes commitment to neurogenesis 1: preliminary localisation of cholinergic molecules. *Cell Biol Int* 2009;33:594-601.
127. Raposio, E., Caruana, G., Petrella, M., Bonomini, S., Grieco, M. P. A Standardized Method of Isolating Adipose-Derived Stem Cells for Clinical Applications. *Ann Plast Surg* 2016;76:124-126.
128. Salibian, A. A., Widgerow, A. D., Abrouk, M., Evans, G. R. Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications. *Arch Plast Surg* 2013;40:666-675.
129. Tang, W., Zeve, D., Suh, J. M., et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008;322:583-586.
130. Caruana, G., Bertozzi, N., Boschi, E., Pio Grieco, M., Grignaffini, E., Raposio, E. Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing. *Ann Ital Chir* 2015;86:1-4.
131. Chan, C. W., McCulley, S. J., Macmillan, R. D. Autologous fat transfer--a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1438-1448.
132. Ullmann, Y., Hyams, M., Ramon, Y., Beach, D., Peled, I. J., Lindenbaum, E. S. Enhancing the survival of aspirated human fat injected into nude mice. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1940-1944.
133. Boschert, M. T., Beckert, B. W., Puckett, C. L., Concannon, M. J. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:761-765; discussion 766-767.
134. Fagrell, D., Enestrom, S., Berggren, A., Kniola, B. Fat cylinder transplantation: an experimental comparative study of three different kinds of fat transplants. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:90-96; discussion 97-98.

135. Peer, L. A. The neglected free fat graft, its behavior and clinical use. *Am J Surg* 1956;92:40-47.
136. Khouri, R. K., Smit, J. M., Cardoso, E., et al. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1280-1290.
137. Caviggioli, F., Pajardi, G., Rimondo, A., Cornegliani, G., Klinger, M., Klinger, F. Effectiveness of autologous fat grafting in adherent scars: results obtained by a comprehensive scar evaluation protocol. *Plast Reconstr Surg* 2017.
138. Mojallal, A., Lequeux, C., Shipkov, C., et al. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:765-774.
139. Kasem, A., Wazir, U., Headon, H., Mokbel, K. Breast lipofilling: a review of current practice. *Arch Plast Surg* 2015;42:126-130.
140. Klein, J. A. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:1085-1098; discussion 1099-1100.
141. Agostini, T., Lazzeri, D., Pini, A., et al. Wet and dry techniques for structural fat graft harvesting: histomorphometric and cell viability assessments of lipoaspirated samples. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:331e-339e.
142. Kakagia, D., Pallua, N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg Innov* 2014;21:327-336.
143. Pu, L. L., Coleman, S. R., Cui, X., Ferguson, R. E., Jr., Vasconez, H. C. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:932-937.
144. Keck, M., Kober, J., Riedl, O., et al. Power assisted liposuction to obtain adipose-derived stem cells: impact on viability and differentiation to adipocytes in comparison to manual aspiration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:e1-8.
145. Coleman, S. R. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg* 2006;33:567-577.
146. Cleveland, E. C., Albano, N. J., Hazen, A. Roll, Spin, Wash, or Filter? Processing of Lipoaspirate for Autologous Fat Grafting: An Updated, Evidence-Based Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:706-713.
147. Largo, R. D., Tchang, L. A., Mele, V., et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:437-448.
148. Agha, R. A., Fowler, A. J., Herlin, C., Goodacre, T. E., Orgill, D. P. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review

- with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:143-161.
149. Groen, J. W., Negenborn, V. L., Twisk, J. W., Ket, J. C., Mullender, M. G., Smit, J. M. Autologous Fat Grafting in Cosmetic Breast Augmentation: A Systematic Review on Radiological Safety, Complications, Volume Retention, and Patient/Surgeon Satisfaction. *Aesthet Surg J* 2016;36:993-1007.
 150. Chajchir, A. Fat injection: long-term follow-Up. *Aesthetic Plast Surg* 1996;20:291-296.
 151. Mikus, J. L., Koufman, J. A., Kilpatrick, S. E. Fate of liposuctioned and purified autologous fat injections in the canine vocal fold. *Laryngoscope* 1995;105:17-22.
 152. Shiffman, M. A., Mirrafati, S. Fat transfer techniques: the effect of harvest and transfer methods on adipocyte viability and review of the literature. *Dermatol Surg* 2001;27:819-826.
 153. Spear, S. L., Wilson, H. B., Lockwood, M. D. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1300-1305.
 154. Yoon, S. S., Chang, D. I., Chung, K. C. Acute fatal stroke immediately following autologous fat injection into the face. *Neurology* 2003;61:1151-1152.
 155. Danesh-Meyer, H. V., Savino, P. J., Sergott, R. C. Case reports and small case series: ocular and cerebral ischemia following facial injection of autologous fat. *Arch Ophthalmol* 2001;119:777-778.
 156. Gutowski, K. A., Force, A. F. G. T. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:272-280.
 157. Veber, M., Tourasse, C., Toussoun, G., Moutran, M., Mojallal, A., Delay, E. Radiographic findings after breast augmentation by autologous fat transfer. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1289-1299.
 158. Mandrekas, A. D., Zambacos, G. J., Kittas, C. Cyst formation after fat injection. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1708-1709.
 159. Castello, J. R., Barros, J., Vazquez, R. Giant liponecrotic pseudocyst after breast augmentation by fat injection. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:291-293.
 160. Silva-Vergara, C., Fontdevila, J., Descarrega, J., Burdio, F., Yoon, T. S., Grande, L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:475-481.
 161. Delay, E., Garson, S., Tousson, G., Sinna, R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J* 2009;29:360-376.

162. Parikh, R. P., Doren, E. L., Mooney, B., Sun, W. V., Laronga, C., Smith, P. D. Differentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat-grafted breasts: an imaging classification system to guide management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:761-772.
163. Pulagam, S. R., Poulton, T., Mamounas, E. P. Long-term clinical and radiologic results with autologous fat transplantation for breast augmentation: case reports and review of the literature. *Breast J* 2006;12:63-65.
164. Woodward, W. A., Chen, M. S., Behbod, F., Rosen, J. M. On mammary stem cells. *J Cell Sci* 2005;118:3585-3594.
165. Stingl, J., Raouf, A., Emerman, J. T., Eaves, C. J. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:49-59.
166. Smalley, M., Ashworth, A. Stem cells and breast cancer: A field in transit. *Nat Rev Cancer* 2003;3:832-844.
167. Sell, S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;51:1-28.
168. Celis, J. E., Moreira, J. M., Cabezon, T., et al. Identification of extracellular and intracellular signaling components of the mammary adipose tissue and its interstitial fluid in high risk breast cancer patients: toward dissecting the molecular circuitry of epithelial-adipocyte stromal cell interactions. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:492-522.
169. Fraser, J. K., Hedrick, M. H., Cohen, S. R. Oncologic risks of autologous fat grafting to the breast. *Aesthet Surg J* 2011;31:68-75.
170. Kolonin, M. G., Evans, K. W., Mani, S. A., Gomer, R. H. Alternative origins of stroma in normal organs and disease. *Stem Cell Res* 2012;8:312-323.
171. Karnoub, A. E., Dash, A. B., Vo, A. P., et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449:557-563.
172. Bertolini, F., Lohsiriwat, V., Petit, J. Y., Kolonin, M. G. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: a challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:209-214.
173. Park, J., Euhus, D. M., Scherer, P. E. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 2011;32:550-570.
174. Zhang, Y., Bellows, C. F., Kolonin, M. G. Adipose tissue-derived progenitor cells and cancer. *World J Stem Cells* 2010;2:103-113.
175. Bertolini, F., Petit, J. Y., Kolonin, M. G. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *Br J Cancer* 2015;112:419-423.
176. Bellows, C. F., Zhang, Y., Chen, J., Frazier, M. L., Kolonin, M. G. Circulation of progenitor cells in obese and lean colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2461-2468.

177. Bellows, C. F., Zhang, Y., Simmons, P. J., Khalsa, A. S., Kolonin, M. G. Influence of BMI on level of circulating progenitor cells. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1722-1726.
178. Zhang, Y., Young, E. D., Bill, K., et al. Heterogeneity and immunophenotypic plasticity of malignant cells in human liposarcomas. *Stem Cell Res* 2013;11:772-781.
179. Zhang, Y., Daquinag, A., Traktuev, D. O., et al. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Res* 2009;69:5259-5266.
180. Zhang, Y., Daquinag, A. C., Amaya-Manzanares, F., Sirin, O., Tseng, C., Kolonin, M. G. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2012;72:5198-5208.
181. Charvet, H. J., Orbay, H., Harrison, L., Devi, K., Sahar, D. E. In Vitro Effects of Adipose-Derived Stem Cells on Breast Cancer Cells Harvested From the Same Patient. *Ann Plast Surg* 2016;76 Suppl 3:S241-245.
182. Kidd, S., Spaeth, E., Watson, K., et al. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adipose-derived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One* 2012;7:e30563.
183. Martin-Padura, I., Gregato, G., Marighetti, P., et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res* 2012;72:325-334.
184. Orecchioni, S., Gregato, G., Martin-Padura, I., et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res* 2013;73:5880-5891.
185. Nowicka, A., Marini, F. C., Solley, T. N., et al. Human omental-derived adipose stem cells increase ovarian cancer proliferation, migration, and chemoresistance. *PLoS One* 2013;8:e81859.
186. Rowan, B. G., Gimble, J. M., Sheng, M., et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PLoS One* 2014;9:e89595.
187. Trojahn Kolle, S. F., Oliveri, R. S., Glovinski, P. V., Elberg, J. J., Fischer-Nielsen, A., Drzewiecki, K. T. Importance of mesenchymal stem cells in autologous fat grafting: a systematic review of existing studies. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46:59-68.
188. Yoshimura, K., Asano, Y., Aoi, N., et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J* 2010;16:169-175.
189. Singer, N. G., Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol* 2011;6:457-478.

190. Yu, J. M., Jun, E. S., Bae, Y. C., Jung, J. S. Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth in vivo. *Stem Cells Dev* 2008;17:463-473.
191. Rubio, D., Garcia, S., De la Cueva, T., et al. Human mesenchymal stem cell transformation is associated with a mesenchymal-epithelial transition. *Exp Cell Res* 2008;314:691-698.
192. Qiao, L., Xu, Z., Zhao, T., et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008;18:500-507.
193. Otsu, K., Das, S., Houser, S. D., Quadri, S. K., Bhattacharya, S., Bhattacharya, J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood* 2009;113:4197-4205.
194. Perez-Cano, R., Vranckx, J. J., Lasso, J. M., et al. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:382-389.
195. Kamakura, T., Ito, K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:1022-1030.
196. Yoshimura, K., Sato, K., Aoi, N., Kurita, M., Hirohi, T., Harii, K. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:48-55; discussion 56-47.
197. Krumboeck, A., Giovanoli, P., Plock, J. A. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects--recommendations for patient selection. *Breast* 2013;22:579-584.
198. Griepsma, M., de Roy van Zuidewijn, D. B., Grond, A. J., Siesling, S., Groen, H., de Bock, G. H. Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Ann Surg Oncol* 2014;21:1260-1266.
199. Wilkinson, J. B., Vicini, F. A., Shah, C., et al. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3785-3791.
200. Giacalone, P. L., Rathat, G., Daures, J. P., Benos, P., Azria, D., Rouleau, C. New concept for immediate breast reconstruction for invasive cancers: feasibility, oncological safety and esthetic outcome of post-neoadjuvant therapy immediate breast reconstruction versus delayed breast reconstruction: a prospective pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:439-451.
201. Snoj, M., Arnez, Z. M., Sadikov, A., Suvorov, N. Breast reconstruction following mastectomy for invasive breast cancer by free flaps from the abdomen is oncologically safe. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:541-545.

202. Masia, J., Bordoni, D., Pons, G., Liuzza, C., Castagnetti, F., Falco, G. Oncological safety of breast cancer patients undergoing free-flap reconstruction and lipofilling. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:612-616.
203. Bayraktar, S., Arun, B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *Breast* 2017;31:224-232.
204. French Society of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique - SOFCPRE; <http://www.plasticiens.org/>. 2007.
205. Iyengar, P., Espina, V., Williams, T. W., et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *J Clin Invest* 2005;115:1163-1176.
206. Motrescu, E. R., Rio, M. C. Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a vicious tumor progression cycle. *Biol Chem* 2008;389:1037-1041.
207. Vona-Davis, L., Rose, D. P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:189-206.
208. Chala, L. F., de Barros, N., de Camargo Moraes, P., et al. Fat necrosis of the breast: mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004;33:106-126.
209. Rubin, J. P., Coon, D., Zuley, M., et al. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1029-1038.
210. Waked, K., Colle, J., Doornaert, M., Cocquyt, V., Blondeel, P. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast* 2017;31:128-136.
211. Pearl, R. A., Leedham, S. J., Pacifico, M. D. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:283-288.
212. Perrot, P., Rousseau, J., Bouffaut, A. L., et al. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS One* 2010;5:e10999.
213. Rigotti, G., Marchi, A., Stringhini, P., et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34:475-480.
214. Schaffler, A., Scholmerich, J., Buechler, C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer - endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:345-354.

215. Imagawa, W., Pedchenko, V. K., Helber, J., Zhang, H. Hormone/growth factor interactions mediating epithelial/stromal communication in mammary gland development and carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80:213-230.
216. Garofalo, C., Surmacz, E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207:12-22.
217. Eterno, V., Zambelli, A., Pavesi, L., et al. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget* 2014;5:613-633.
218. Ando, S., Catalano, S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:263-275.
219. Gimble, J. M., Nuttall, M. E. Adipose-derived stromal/stem cells (ASC) in regenerative medicine: pharmaceutical applications. *Curr Pharm Des* 2011;17:332-339.
220. Dvorak, H. F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315:1650-1659.
221. Muller, A., Homey, B., Soto, H., et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001;410:50-56.
222. Petit, J. Y., Lohsiriwat, V., Clough, K. B., et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:341-346.
223. Petit, J. Y., Botteri, E., Lohsiriwat, V., et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:582-588.
224. Brenelli, F., Rietjens, M., De Lorenzi, F., et al. Oncological safety of autologous fat grafting after breast conservative treatment: a prospective evaluation. *Breast J* 2014;20:159-165.
225. Gale, K. L., Rakha, E. A., Ball, G., Tan, V. K., McCulley, S. J., Macmillan, R. D. A case-controlled study of the oncologic safety of fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:1263-1275.
226. Rietjens, M., De Lorenzi, F., Rossetto, F., et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:477-483.
227. Riggio, E., Bordoni, D., Nava, M. B. Oncologic surveillance of breast cancer patients after lipofilling. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:728-735.
228. Cao, J. Q., Olson, R. A., Tyldesley, S. K. Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol* 2013;20:e593-601.
229. Kronowitz, S. J., Mandujano, C. C., Liu, J., et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:385-393.

230. Petit, J. Y., Rietjens, M., Botteri, E., et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol* 2013;24:1479-1484.
231. Mestak, O., Hromadkova, V., Fajfrova, M., Molitor, M., Mestak, J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:776-781.
232. Silva-Vergara, C., Fontdevila, J., Weshahy, O., Yuste, M., Descarrega, J., Grande, L. Breast Cancer Recurrence Is not Increased With Lipofilling Reconstruction: A Case-Controlled Study. *Ann Plast Surg* 2017.
233. Robertson, F. M., Bondy, M., Yang, W., et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010;60:351-375.
234. Vermeulen, P. B., van Golen, K. L., Dirix, L. Y. Angiogenesis, lymphangiogenesis, growth pattern, and tumor emboli in inflammatory breast cancer: a review of the current knowledge. *Cancer* 2010;116:2748-2754.
235. Bielli, A., Scioli, M. G., Gentile, P., et al. Adult adipose-derived stem cells and breast cancer: a controversial relationship. *Springerplus* 2014;3:345.
236. Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 2011;71:2455-2465.
237. Nieman, K. M., Kenny, H. A., Penicka, C. V., et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 2011;17:1498-1503.
238. Despres, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., Bouchard, C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
239. Schapira, D. V., Kumar, N. B., Lyman, G. H. Obesity, body fat distribution, and sex hormones in breast cancer patients. *Cancer* 1991;67:2215-2218.
240. Kissebah, A. H., Vydellingum, N., Murray, R., et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
241. Kishi, K., Imanishi, N., Ohara, H., et al. Distribution of adipose-derived stem cells in adipose tissues from human cadavers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1717-1722.
242. Semprini, G., Cattin, F., Zanin, C., et al. About locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients: our experience. *Minerva Chir* 2014;69:91-96.
243. Jatoi, I., Proschan, M. A. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;28:289-294.
244. Oedayrajsingh-Varma, M. J., van Ham, S. M., Knippenberg, M., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics

are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy* 2006;8:166-177.

245. Charvet, H. J., Orbay, H., Wong, M. S., Sahar, D. E. The Oncologic Safety of Breast Fat Grafting and Contradictions Between Basic Science and Clinical Studies: A Systematic Review of the Recent Literature. *Ann Plast Surg* 2015;75:471-479.