

- 2011;127:1289-99.
84. Rubin JP, et al. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1029-38.
  85. Rowan BG, 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.
  86. Martin-Padura I, 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;72:325-34.
  87. Kuhnier JW, et al. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:414-23.
  88. Donnenberg VS, et al. Regenerative therapy after cancer: what are the risks? *Tissue Eng Part B Rev* 2010;16:567-75.
  89. Zimmerlin L, et al. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Eng Part A* 2011;17:93-106.
  90. Gale K, McCulley S, Macmillan D. A case controlled study of the oncological outcome of fat grafting. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:600.
  91. Kanchwala SK, et al. Autologous fat grafting to the reconstructed breast: the management of acquired contour deformities. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:409-18.
  92. Petit JY, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:582-8.
  93. Petit JY, 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;128:341-6.
  94. Rietjens M, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:477-83.
  95. Rigotti G, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34:475-80.
  96. Krastev TK, Jonasse Y, Kon M. Oncological safety of autologous lipoaspirate grafting in breast cancer patients: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20:111-9.

## CORRESPONDENTIEADRES

Drs. T.K. Krastev, arts-onderzoeker  
 Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie  
 Universitair Medisch Centrum Maastricht  
 P. Debyelaan 25  
 6229 HX Maastricht  
 E-mail: t.krastev@maastrichtuniversity.nl

# The breast trial

## Borstreconstructie met externe pre-expansie en autologe vettransplantatie versus standaardtherapie

T. Krastev, J. Hommes, A. Piatkowski de Grzymala, R. van der Hulst

Een groot gedeelte van de borst bestaat uit vetweefsel. Het is dan ook niet vreemd dat vetweefsel de basis kan zijn van een borstreconstructie, op dit moment vooral toegepast door gebruik van de gesteelde of vrije lappen (zoals de DIEP, TFL, LD). Het gebruik van slechts vet zonder huid en vaten, de autologe vettransplantatie (AFT in het Engels), werd voor het eerst gepoogd in de jaren tachtig van de vorige eeuw.

Initieel werd AFT echter sterk afgeraden omdat de transplantatie van vrij vet kon leiden tot microcalcificaties die de diagnostiek van borstkanker zou bemoeilijken. [1] Tevens ontstonden er geruchten dat deze getransplanteerde (vrije) vetcellen geassocieerd konden zijn met borstkanker [2-4] en waren de resultaten van deze techniek in het borstgebied teleurstellend. [5-7] Ondertussen hebben verschillende groepen in de wereld laten zien dat met behulp van autologe vettransplantatie een fraaie borstreconstructie verkregen

kan worden. [8-12] De bewijskracht van de studies naar deze techniek zijn echter gering gezien de retrospectieve en niet-vergelijkende aard. De voordelen ten opzichte van de huidige technieken zoals lappen of borstimplantaten zijn groot, zoals in het overzicht van complicaties (tabel 1) waaruit blijkt dat AFT minder complicaties heeft ten opzichte van borstprotheses en de DIEP-lap. Studies die de veiligheid van AFT belichten, laten zien dat er geen verhoogde kans op borstkanker binnen 8-10 jaar na de AFT-procedure is. [13-16] Kortom, AFT lijkt een goede nieuwe borstreconstructietechniek te zijn die de voordelen van het gebruik van eigen weefsel (vetcellen) combineert terwijl het minimaal invasief blijft. Deze studie heeft dan ook als doel om de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe borst-reconstructietechniek autologe vettransplantatie (AFT) te onderzoeken.

Tabel 1. Een overzicht van de complicaties in de literatuur van autologe vettransplantatie (AFT), borstimplantatie en de DIEP-lap als reconstructietechnieken.

	AFT [17,18]	Borstprothese [19-21]	DIEP [22-24]
Voelbare knobbel door vetnecrose of een oliecyste	2,3-7,0%	6,3%	14,0%
Infectie	0,7-2,0%	9,0-35,4%	2,8%
Bloeduitstorting	0,2%	2,8%	1,8-4,7%
Seroom	n.v.t.	0,3-0,7%	0,5-4,6%
Heroperatie	n.v.t.	53,3% binnen 7 jaar	5,9-6,7% in de acute fase
Techniek specifieke complicaties		1,8-11,4% protheseruptuur 7,7% voelbare ribbel	7,2% dehiscentie donorsite 2,5-3,9% longembolie 2,5% partiële lapnecrose 0,5% totale lapnecrose

## DE INTERVENTIE

In de vorm van een multicenter gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek zal worden onderzocht of de AFT-techniek een betrouwbare, effectieve en veilige techniek is bij borstreconstructies na borstkanker. Met de BRAVA zal pre-expansie van het weefsel bereikt worden, gevolgd door het transplanteren van vetcellen naar de borstregio middels liposuctie en lipofilling. De AFT-borstreconstructietechniek zal als interventiearm worden vergeleken met borstreconstructie met behulp van protheses, een van de huidige 'standaard' technieken.

## UITKOMSTMATEN

Na de behandeling van borstkanker ervaren veel vrouwen problemen in de perceptie van seksualiteit en vrouwelijkheid en ontwikkelen tekenen van depressie en angst. [25,26] Een borstreconstructie heeft dan ook een significante toename in zelfvertrouwen, lichaamservaring, perceptie van vrouwelijkheid en seksualiteit tot gevolg. [27-29] De primaire uitkomstmaat van deze studie is dan ook de kwaliteit van leven, gemeten met de BREAST-Q-vragenlijst.

De secundaire uitkomstmaten evalueren allereerst de kwaliteit van de borstreconstructie door middel van vorm en volume over de tijd (3D-fotografie dan wel MRI), huidkwaliteit (cutometer), voldoening van de patiënt (vragenlijst), esthetisch resultaat (pre-post operatieve foto's worden vergeleken door een jury). Complicaties zullen worden geregistreerd en vergeleken. Oncologische follow-up zal vijf jaar worden ge-

volgd. Ten slotte zal een kosten-effectiviteitsanalyse worden verricht om inzicht te krijgen in de economische kant van deze techniek(en).

## STUDIEPOPULATIE

Aan deze studie mogen (ex)-borstkankerpatiënten meedoen vanaf 18 jaar oud die een borstreconstructie nastreven en willen meedoen aan deze studie. Patiënten dienen een mastectomie te hebben gehad of in de nabije toekomst ondergaan waarna de borstreconstructie gaat plaatsvinden. Patiënten die in aanmerking komen voor prothesewissel, bijvoorbeeld in verband met kapselvorming, kunnen ook aan deze studie meedoen. Gezien het vergelijkende karakter van deze studie is het vooral van belang om de patiënte duidelijk in te lichten dat de patiënte wordt gerandomiseerd in ofwel een borstimplantaat dan wel AFT.

*Exclusiecriteria zijn als volgt gedefinieerd:*

- Actieve roker, of minder dan drie maanden gestopt
- Alcoholmisbruik
- Allergie tegen lidocaïne of siliconen
- Chemotherapie in de afgelopen zes weken (of minder)
- Bestraling in het borstgebied
- Bestraling was nodig als behandeling van de borstkanker
- Nierziekte
- Steroïdafhankelijke astma (dagelijks tot wekelijks) of andere ziekten waarbij corticosteroiden worden gebruikt
- Verlaagde immuniteit
- Ongecontroleerde diabetes mellitus
- BMI boven 30 kg/m<sup>2</sup>
- Grote borstgrootte (groter dan een cup C), tenzij de patiënte haar borsten wil reduceren naar een C-cup
- Lekkage van siliconenmateriaal vanuit een borstimplantaat buiten het kapsel
- De behandelend plastisch chirurg twijfelt sterk aan de behandeltrouw van de patiënte
- Claustrofobie of contra-indicaties om een MRI te ondergaan

T. Krastev, arts-onderzoeker afdeling Plastische Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Maastricht

J. Hommes, aios plastische chirurgie, Universitair Medisch Centrum Maastricht

A. Piatkowski de Grzymala, plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Maastricht

R. van der Hulst, plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Maastricht

## STAND VAN ZAKEN

Op dit moment ligt het onderzoeksprotocol bij de medisch ethische toetsingscommissie. Indien deze akkoord gaat dan zal de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport beslissen of aan alle eisen voldaan wordt om autologe vettransplantatie als borstreconstructietechniek tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering in het kader van deze studie. Dit betekent ook dat autologe vettransplantatie alleen binnen de participerende centra vergoed kan worden indien de patiënte participeert in deze studie. Na definitieve toestemming van de minister zal deze studie gefinancierd worden door een doelmatigheidsbeurs van ZonMW.

Op het moment dat deze studie definitief van start kan gaan, zullen we dit uiteraard bekendmaken. Wij verwachten dat wij ergens dit vroege voorjaar kunnen starten. Mocht u nu al vragen hebben, dan kunt u mailen naar t.krastev@maastrichtuniversity.nl.

## LITERATUUR

1. ASPRS A-HCoNP. Report on autologous fat transplantation. *Plast Surg Nurs* 1987;7:140-1.
2. Krumboeck A, Giovanoli P, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects - Recommendations for patient selection. *The Breast* 2013;22:579-84.
3. Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: Lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2012;65:283-288.
4. Levi B, Wan DC, Wong VW, Gurtner GC, Longaker MT. Stem cells and regenerative medicine. 2013:213-239.e218.
5. Agha RA, Goodacre T, Orgill DP. Use of autologous fat grafting for reconstruction postmastectomy and breast conserving surgery: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2013;3:1-10.
6. Critchley AC, Thompson AM, Chan HY, Reed MW. Current Controversies in Breast Cancer Surgery. *Clin Oncol* 2013;25:101-8.
7. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in Autologous Fat Grafting to the Breast: A National Survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:35-46.
8. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. *Aesth Plast Surg* 2009;33:706-715.
9. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat Grafting to the Breast Revisited: Safety and Efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:775-85.
10. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat Injection to the Breast: Technique, Results, and Indications Based on 880 Procedures Over 10 Years. *Aesth Surg J* 2009;29:360-76.
11. Khouri RK, Eisenmann-Klein M, Cardoso E, et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: Results of a 6-year, 81 patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1173-85.
12. Panetierre P, Accorsi D, Marchetti L, Sgrò F, Sbarbati A. Large-Breast Reconstruction Using Fat Graft Only after Prosthetic Reconstruction Failure. *Aesth Plast Surg* 2011;35:703-8.
13. Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast, Reconstr Aesth Surg* 2011;64:477-84.
14. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:582-8.
15. 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;20:159-65.
16. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, et al. Determining the Oncological Risk of Autologous Lipoaspirate Grafting for Post-Mastectomy Breast Reconstruction. *Aesth Plast Surg* 2010;34:475-80.
17. de Blacam C, Momoh AO, Colakoglu S, Tobias A, Lee BT. 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.
18. Largo RD, Tchang LAH, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: A systematic review. *J Plast, Reconstr Aesth Surg* 2014;67:437-48.
19. Cordeiro PG, McCarthy CM. A Single Surgeon's 12-Year Experience with Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction: Part I. A Prospective Analysis of Early Complications. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:825.
20. Cordeiro PG, McCarthy CM. A Single Surgeon's 12-Year Experience with Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction: Part II. An Analysis of Long-Term Complications, Aesthetic Outcomes, and Patient Satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:832.
21. Handal N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A Long-Term Study of Outcomes, Complications, and Patient Satisfaction with Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:757-70.
22. Hofer SOP, Damen THC, Mureau MAM, Rakhorst HA, Roche NA. A Critical Review of Perioperative Complications in 175 Free Deep Inferior Epigastric Perforator Flap Breast Reconstructions. *Ann Plast Surg* 2007;59:137-42.
23. Gill PS, Hunt JP, Aldo MPH, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1153-60.
24. Damen THC, Morritt AN, Zhong T, Ahmad J, Hofer SOP. Improving outcomes in microsurgical breast reconstruction: Lessons learnt from 406 consecutive DIEP/TRAM flaps performed by a single surgeon. *Journal of Plastic, Reconstr Aesth Surg* 2013;66:1032-8.
25. Bloom JR, Stewart SL, Oakley-Girvan I, Banks PJ, Shema S. Quality of life of younger breast cancer survivors: persistence of problems and sense of well-being. *Psycho-Oncol* 2012;21:655-65.
26. Høyer M, Johansson B, Nordin K, et al. Health-related quality of life among women with breast cancer – a population-based study. *Acta Oncolog* 2011;50:1015-26.
27. Eltahir Y, Werners LLCH, Dreise MM, et al. Quality-of-Life Outcomes between Mastectomy Alone and Breast Reconstruction: Comparison of Patient-Reported BREAST-Q and Other Health-Related Quality-of-Life Measures. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:201e-209e.
28. Zhong T, McCarthy C, Min S, et al. Patient Satisfaction

and Health-Related Quality of Life After Autologous Tissue Breast Reconstruction. *Cancer* 2012;118:1701-9.

29. Macadam SA, Ho AL, Lennox PA, Pusic AL. Patient-Reported Satisfaction and Health-Related Quality of Life following Breast Reconstruction: A Comparison of Shaped Cohesive Gel and Round Cohesive Gel Implant Recipients. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:431-41.

#### SAMENVATTING

Binnenkort zal er een multicenter onderzoek van start gaan in Nederland waarbij de effectiviteit en veiligheid van autologe borstreconstructie vergeleken zal worden met een van de standaardtherapieën: borstprotheses. In dit artikel worden de achtergrond, de doelstelling en de studieopzet beschreven.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Drs. T.K. Krastev, arts-onderzoeker  
Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie  
Universitair Medisch Centrum Maastricht  
P. Debyelaan 25  
6229 HX Maastricht  
E-mail: t.krastev@maastrichtuniversity.nl

## Regeneratieve geneeskunde, tissue engineering en lipofilling

F. Stillaert, S. Monstrey

Het menselijk vetweefsel werd in 1551 door de Zwitserse bioloog Conrad Gessner voor de eerste maal beschreven. [1] Geen ander humaan weefsel is ooit zo veelbesproken geweest op zowel emotioneel, cultureel, socio-economisch als medisch vlak. Het menselijk vetweefsel - ook wel het adipous orgaan genoemd - wordt aangetroffen in specifieke anatomische regio's: subcutaan en intraperitoneaal (figuur 1). [2]



*Figuur 1. Het subcutaan vetweefsel maakt deel uit van het adipous orgaan. Het is een makkelijk te bereiken weefselbron via de minimaal invasieve liposuctietechniek.*

Vetweefsel is een mesenchymaal weefsel met specifieke fysische eigenschappen en vitale fysiologische functies. Dit bindweefsel beschermt de onderliggende lymfatische, neurovasculaire en musculotendineuze structuren en kenmerkt zich door een zeer dynamische plasticiteit met specifieke endocrinologische functies (figuur 2a,2b). Deze dynamiek vertaalt zich anatomisch in een uitgebreide intrinsieke vasculaire plexus met een duidelijke, kritieke interactie tussen de cellulaire en vasculaire component. Elke adipocyt staat in contact met ten minste één capillair en de vasculaire filtratiecoëfficiënt (bloedstroming per 100 gram vetweefsel per minuut) is opmerkelijk groter in vergelijking met gestreept spierweefsel (figuur 3a,3b). [3-5]. Uit het mesoderm ontstaat het losmazig mesenchymaal bindweefsel waaruit nadien verscheidene bindweefsels differentiëren. Het vetweefsel verschijnt nadat zich initieel een primitieve vasculaire plexus (het 'primitieve vetorgaan') heeft ontwikkeld. [2] De panniculus adiposus bestaat uit twee, duidelijk omschreven fracties: enerzijds de mature adipocyten en anderzijds de stromale vasculaire fractie (SVF). De SVF bevat interstitiële cellen en de microvasculaire plexus. Beide liggen ingebed in een geometrisch gestructureerde extracellulaire matrix (ECM) (figuur 4). [5,6] De interstitiële celpopulatie is een heterogene groep met cellen die zich in verschillende stadia van celdifferentiatie bevinden. Deze populatie omvat onder andere endotheelcellen, myocyten, pericyten, fibroblasten, mastcellen en predipocyten. Predipocyten zijn de precursor- of progenitorcellen van adipocyten. In de SVF bevinden zich de pluri- en multipotente, mesenchymale stamcellen (de 'adipo-

F. Stillaert, plastisch chirurg, dienst Plastische en Reconstructieve Heelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent

S. Monstrey, plastisch chirurg, dienst Plastische en Reconstructieve Heelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent