

## Role of the Stromal Vascular Fraction in Breast Reconstruction after Breast Cancer Surgery: A Review

Ali Khezrian<sup>1</sup>, Ali Shojaeian<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

### Abstract

**Introduction:** Breast cancer is among the main reasons for most cancer-associated loss of life in women worldwide. The use of autologous lipotransfer has become increasingly popular for breast reconstruction. With the emerging data on the efficacy of stromal vascular fraction (SVF) in oncological safety and survival rates, although many studies have focused on improving the preservation of fat graft volume with this material, questions regarding safety and efficacy still remain. The present study aimed to determine the advantages and disadvantages of SVF in fat grafting, especially in its preservation.

**Materials and Methods:** Our search was conducted on published research between 2000 and 2022 using several international databases, including Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar. We also reviewed additional evidence from relevant published articles.

**Results:** Although the SVF is easier to isolate than adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs), it contains a heterogeneous mix of cells. The SVF may act through angiogenesis promotion by endothelial/progenitor cells and immunomodulation by ADSCs. The SVF-enhanced fat grafts improve volume retention in animal models. Although limited clinical data supports improved breast augmentation with SVF without increased cancer recurrence, optimal SVF isolation and cell ratios require further research.

**Conclusion:** Based on the obtained findings, although SVF shows promise to improve fat grafting outcomes in breast reconstruction, more clinical studies on oncologic safety and technical considerations are warranted.

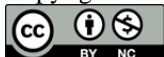
### Keywords

Adipose-derived stem/progenitor cells, Breast cancer, Breast reconstruction, Regenerative medicine, Stromal Vascular Fraction

Received: 2023/05/30  
Accepted: 2023/11/29

\*Corresponding Author:  
ali.shojaeian65@gmail.com

Ethics Approval:  
Not applicable



## Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, and its treatment often involves surgery, chemotherapy, and radiation therapy. Although fat grafting is believed to enhance the results of breast reconstruction surgery, predicting the final outcome is challenging due to varying absorption rates. To address this, fat harvesting techniques are being improved. Adipose tissue, a rich source of adult stem cells, contains stromal vascular fraction (SVF) cells and mature adipocytes. The SVF cells have anti-inflammatory effects and can facilitate angiogenesis and adipocyte proliferation. While SVF-based regenerative cell therapy is still in the early stages of research, it holds significant potential for clinical application (1). The present study aimed to explore this potential further.

## Materials & Methods

In our pursuit of gaining comprehensive and up-to-date information, we conducted an extensive search in research published between 2000 and 2022. Our search comprised several renowned international databases, including Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar. These databases are known for their wide coverage of scientific literature across various disciplines, making them ideal for our research. In addition to these databases, we also sought out additional evidence from relevant published articles. This step was crucial in ensuring that we overlooked no potentially valuable information that could contribute to our understanding of the topic. We meticulously reviewed these articles and analyzed their contents for relevance and validity.

## Results

The present manuscript reviewed the use of stromal vascular fraction (SVF) to improve outcomes of fat grafting for breast reconstruction after breast cancer surgery. The SVF contains a heterogeneous mix of

cells, including adipose-derived stem/stromal cells (ADSCs), endothelial (progenitor) cells, and macrophages, etc. Moreover, it promotes angiogenesis and adipogenesis. Animal studies showed that SVF-enhanced fat grafts have improved volume retention compared to fat alone. Limited clinical data also supports better fat graft retention with SVF with no increased cancer recurrence risk. Optimal SVF isolation methods and SVF-to-fat ratios need further research. Enzymatic digestion may impair fat graft integrity but gives higher SVF yields than mechanical methods. Most clinical studies found fat graft retention was improved with SVF enrichment (volumes increased around 2-3 fold). One three-year study found no difference versus fat alone. No difference in complications was seen. Overall, SVF shows promise to enhance outcomes of fat grafting for breast reconstruction by improving graft retention. More studies on technical considerations and long-term oncological safety are warranted.

## Discussion

Breast fat transplantation, first performed by Czerny in 1895, has become popular for cosmetic purposes and soft tissue augmentation (2). The procedure involves aspiration, purification, and injection of autologous fat, which is abundant, easy to perform, and causes no allergic reactions (3). However, concerns exist about the oncological safety of this method, as some studies suggest that adipokines secreted by fat cells can stimulate the growth of neighboring cancer cells. Despite these concerns, recent studies have reported no significant difference in the rate of local and systemic recurrence after lipotransfer, demonstrating its oncological safety. A major limitation of this procedure is the low survival rate of grafted fat, leading to unpredictable final results. To address this, researchers have explored using SVF, which contains ADSCs and enhances the survival rate of fat grafts (4). Studies have shown that SVF-enhanced fat grafting is

safe and effective, with similar safety profiles for manual and automated systems. However, the optimal ratio of fat particles to SVF for graft preparation remains undetermined. Current evidence suggests that SVF increases fat graft volume retention and has limited side effects, making it a promising tool in the field of breast reconstruction (5). This method can increase patient satisfaction, including the cosmetic aspect. Furthermore, based on the studies conducted, local recurrence has not been introduced as a complication of this method, and it can be concluded that SVF effectively increases the survival rate of autologous fat in lipotransfer to correct volume deficiency after breast reconstruction.

### Conclusion

Autologous fat grafting in breast surgery has gained popularity over the past two decades, offering safety and high patient satisfaction. The procedure, particularly effective in breast augmentation, uses SVF for enhanced results. As SVF emerges as a preferred cell-based therapy, further research is needed to optimize its use.

### References

1. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *International journal of obesity*. 2007;31(9):1420-8.
2. Czerny V. Plastischer ersatz der brustdruse durch ein lipom. *Zentralbl Chir*. 1895;27:72.
3. Roberts III TL, Weinfeld AB, Bruner TW, Nguyen K. "Universal" and ethnic ideals of beautiful buttocks are best obtained by autologous micro fat grafting and liposuction. *Clinics in Plastic Surgery*. 2006;33(3):371-94.
4. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "silencing" or "fueling" cancer recurrence? *The Breast*. 2011;20(4):351-7.
5. Jung HK, Kim CH, Song SY. Prospective 1-year follow-up study of breast augmentation by cell-assisted lipotransfer. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(2):179-90.

**نقش بخش عروقی استرومای (Stromal vascular fraction) در****بازسازی پستان پس از جراحی: مقاله مروری**علی خضریان<sup>۱</sup>، علی شجاعیان<sup>۱\*</sup><sup>۱</sup>مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران**چکیده**

**مقدمه:** سرطان پستان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است. استفاده از لیپوترانسفر اتولوگ به نحو فزاینده‌ای برای بازسازی پستان مورد توجه قرار گرفته است. با داده‌های در حال ظهور در مورد کارایی بخش عروقی استرومایی (SVF) در ایمنی انکولوژیک و میزان بقا، بسیاری از مطالعات بر روی بهبود حفظ حجم پیوند چربی با این ماده متمرکز شده‌اند، اما سؤالاتی در مورد ایمنی و اثربخشی آن باقی می‌ماند. این مطالعه با هدف تعیین مزایا و معایب SVF در پیوند چربی به ویژه در حفظ آن انجام شد.

**روش بررسی:** جستجوی ما برای تحقیقات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲ با استفاده از چندین پایگاه داده بین‌المللی از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام شد. ما همچنین شواهد اضافی را از مقالات منتشر شده مرتبط بررسی کردیم.

**یافته‌ها:** جداسازی SVF از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADSCs) آسان‌تر است، اما حاوی ترکیبی ناهمگن از سلول‌ها است. SVF ممکن است از طریق ترویج رگ‌زایی توسط سلول‌های اندوتلیال/پیش ساز و تعدیل ایمنی توسط ADSCها عمل کند. گرافت‌های چربی با SVF باعث بهبود حفظ حجم در مدل‌های حیوانی می‌شود. داده‌های بالینی محدود از افزایش حجم پستان با SVF بدون افزایش عود سرطان پشتیبانی می‌کند اما جداسازی بهینه SVF و نسبت سلولی نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

**نتیجه‌گیری:** SVF نویدبخش بهبود نتایج پیوند چربی در بازسازی پستان است. با این وجود مطالعات بالینی بیشتری در مورد ایمنی انکولوژیک و ملاحظات فنی ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، بازسازی پستان، بخش عروقی استرومایی، سلول‌های بنیادی/پیش ساز مشتق از چربی، پزشکی بازساختی

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۰۳/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۸

\* نویسنده مسئول:

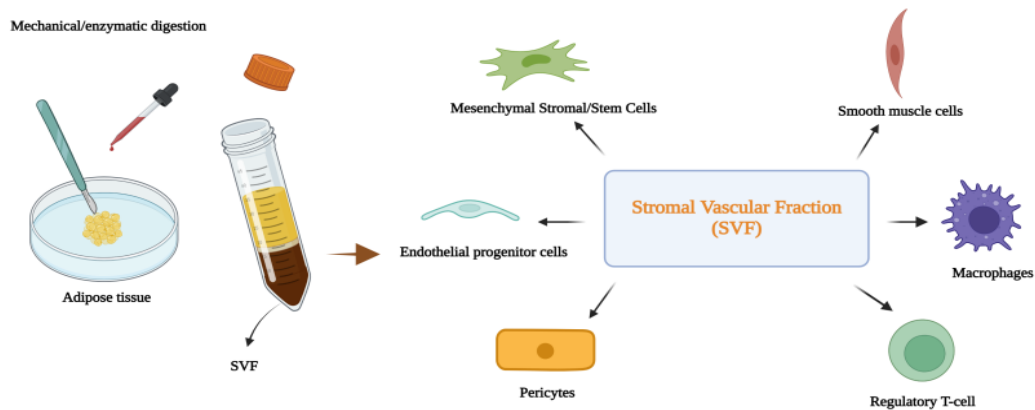
ali.shojaeian65@gmail.com

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده و یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است (۱). بسته به مرحله سرطان پستان، درمان شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و معمولاً درمان‌های جراحی است. جراحی شامل برداشتن موضعی و لامپکتومی تا ماستکتومی‌های اصلاح‌شده و رادیکال است (۲). بسیاری از محققان بر این باورند که پیوند چربی برای پستان‌ها ممکن است به بهبود نتیجه جراحی بازسازی پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان کمک کند. با این حال، مشکل بزرگ در پیش بینی نتایج نهایی به دلیل درجات مختلف جذب پیوند چربی است. برای حل این مشکل، روش‌های برداشت و دستکاری چربی به طور مداوم بهبود یافته است (۳). بافت چربی یک اندام چند منظوره حاوی انواع سلولی از جمله بخش عروقی استرومایی (SVF) و سلول‌های چربی بالغ است. فراوان‌ترین و در دسترس‌ترین منبع سلول‌های بنیادی بالغ، بافت چربی است. بازده کل سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت چربی ۴۰ برابر بیشتر از مغز استخوان است (۴). سلول‌های SVF حاوی مونوسیت‌ها/ماکروفاژها هستند که فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  و لپتین را هنگام جداسازی از بافت چربی آزاد می‌کنند. آنها به شدت آنتاگونیست‌های گیرنده اینترلوکین ۱ و ۱۰ را بیان می‌کنند که منجر به اثرات ضد التهابی می‌شود (۵). برخی از مطالعات در مورد اثرات بالقوه SVF در تسهیل رگزایی، تکثیر و تمایز پیش‌سازهای چربی گزارش شده‌اند (۶). بسیاری از مطالعات SVF در حال حاضر در مراحل پیش‌بالینی یا در حال انجام آزمایشات انسانی هستند. به‌طور کلی، سلول درمانی مبتنی بر SVFs در مراحل اولیه تحقیقات است، اما پتانسیل آن برای کاربرد بالینی بسیار زیاد است؛ بنابراین در این تحقیق به بررسی این مطالب و کاربرد آن می‌پردازیم.

## روش‌های جداسازی SVF

با توجه به پتانسیل نشان داده شده SVF در زمینه پزشکی بازساختی، مقابله با این چالش ضروری است. اولین مرحله جداسازی SVF است که به زیرساخت‌های تخصصی مانند اتاق تمیز، ابزار، معرف‌ها و مهارت‌های فنی نیاز دارد. این شرایط دسترسی به SVF را فقط به مراکز تخصصی در کشورهای توسعه یافته محدود می‌کند. برای حل این مشکل، پیشرفت دستگاه‌های زیست پزشکی که از لیپوساکشن به عنوان ورودی آن استفاده می‌کنند و SVF استریل و تزریقی را به عنوان خروجی تولید می‌کنند، مفید خواهد بود. دوم، روش جداسازی SVF ممکن است یک موضوع بسیار مهم در استفاده تایید شده از SVF برای کاربردهای درمانی باشد. در مجموع ۳ روش جداسازی وجود دارد: آنزیمی، غیر آنزیمی و ترکیبی. جداسازی آنزیمی SVF، که پرکاربردترین روش برای جداسازی SVF از لیپواسپیرات است و با هضم بخش چربی لیپواسپیرات با کلاژناز، جداسازی محتویات آن به دو فاز مجزا انجام می‌شود: بخش چربی بالغ که شناور شده و در بالا قرار می‌گیرد و اجزای سلولی مورد نظر در قسمت پایین‌تر جدا می‌شوند. روش‌های آنزیمی از آنزیم‌های پروتئولیتیک برای ایجاد اختلال در ماتریکس خارج سلولی که بافت چربی را کنار هم نگه می‌دارد، استفاده می‌کنند، بنابراین از نظر بازیابی سلول‌های SVF بسیار مؤثرتر هستند (۷). مشخص شده است که هضم کلاژناز بر حفظ حجم طولانی مدت پیوند چربی تأثیر منفی می‌گذارد، اما احتباس پیوند با مکمل SVF بهبود می‌یابد و زنده ماندن سلول بالا است (۸). با این حال، وجود کلاژناز در محصول تزریقی مورد علاقه دستگاه‌های نظارتی مانند سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) نیست (شکل ۱) (۹، ۱۰).



شکل ۱: زیر مجموعه‌های سلولی در SVF. SVF شامل چندین نوع سلول‌های بنیادی است: سلول‌های استرومایی مزانشیمی، پری‌سیت‌ها و سلول‌های ادوانتیس. همچنین حاوی پیش‌سازها (که می‌توانند بیشتر به سلول‌های دیواره رگ‌های خونی، سلول‌های بافت چربی و برخی دیگر تمایز پیدا کنند) و سلول‌های بالغ - فیبروبلاست‌ها، سلول‌های ماهیچه صاف، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های بافت چربی است. SVF همچنین حاوی فاکتورهای رشد و سایر اجزای فعال بیولوژیکی است.

به راحتی تنها با عمل مکانیکی آزاد نمی‌شوند (۱۲، ۱۳). برای بهبود این روش، سانتریفیوژ یا فیلتراسیون نیز اضافه شد که می‌تواند محصولاتی با غلظت بالای ADSCها تولید کند و مزایایی مانند حذف هضم آنزیمی، کاهش زمان فرآیند، هزینه و محدودیت‌های نظارتی مرتبط را به دست آورد.

### ویژگی‌های SVF

از آنجایی که روش‌های جداسازی از فیلتراسیون استفاده می‌کنند، به دست آوردن ویژگی‌های سلول‌های SVF ضروری است. جدول ۱ اطلاعات سلولی موجود جمع‌آوری شده از گزارش‌های مختلف را خلاصه می‌کند.

روش‌های آنزیمی به دلیل موقعیت فیزیکی سلول‌های SVF در بافت چربی در فضای اطراف عروقی (نیچ) به طور مداوم سلول‌های پیش‌ساز بالاتری تولید می‌کنند. اما یک روش مکانیکی، که به‌عنوان یک روش غیر آنزیمی با "حداقل دستکاری شده" تعریف می‌شود، به‌عنوان جایگزینی برای روش آنزیمی برای جداسازی SVF ضروری است (۱۱). روش‌های مکانیکی جداسازی SVF به رهاسازی یکسان سلول‌ها از فضاهای اطراف عروقی منجر نمی‌شود، زیرا تخریب ماتریکس خارج سلولی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۷). بیشتر این تکنیک‌ها شامل تحریک مکانیکی است که بافت چربی را تجزیه می‌کند و چند سلول استرومایی را آزاد می‌کند، زیرا سلول‌های بافت چربی که به‌طور محکم توسط کلاژن احاطه شده‌اند،

جدول ۱: اجزاء و سلول‌های مهم SVF، قطر و نشانگرهای CD مربوط به آنها (۱۲-۱۶)

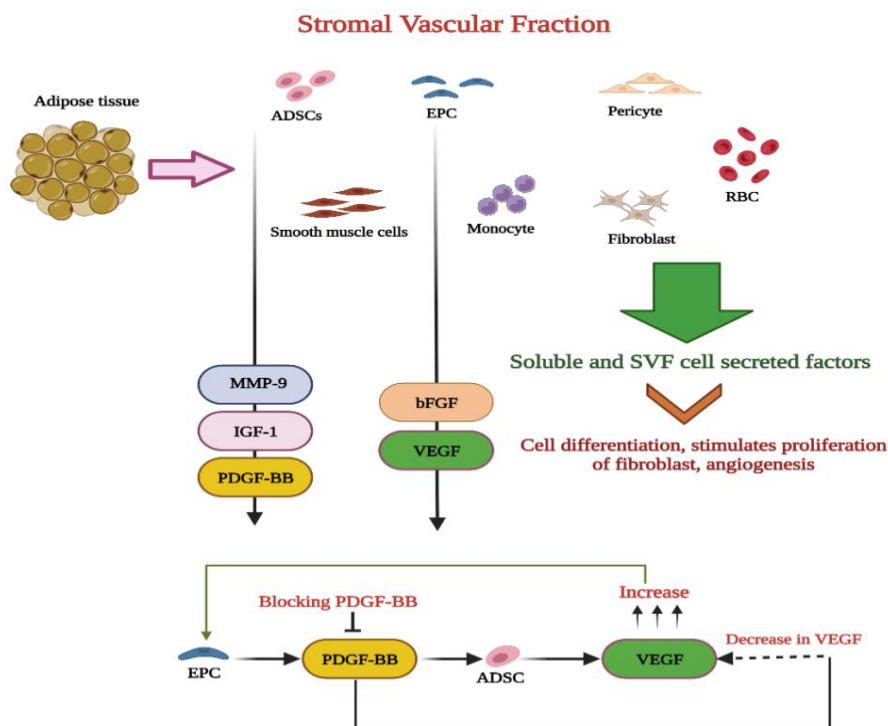
نوع سلول	مورفولوژی سلول	سایز سلول [µm]	نشانگرهای CD	
			مثبت	منفی
Adipose-derived stem/stromal cells	Fibroblast-like	~10–25 µm	CD13, CD29, CD34, CD73, CD90, CD105	CD31, CD45, CD144
Endothelial precursor cells	Epithelial-like	~7–8 µm	CD31, CD34, CD133, CD146	CD45
Endothelial cells	Epithelial-like	~10–30 µm	CD31, FVIII	CD34
Regulatory T cells	Lymphoblast-like	~7–12 µm	CD4, CD8, CD25, Foxp3	-
Macrophages	M1 (round and flattened) M2 (elongated)	~21 µm	CD14, CD34, CD45, CD206	-
Smooth muscle cells	Fibroblast-like	~3–20 µm in width and 20–500 µm in length	Smooth muscle actin (SMA)	-
Pericytes	Fibroblast-like	Up to ~70 µm in length	CD13, CD29, CD73, CD44, CD90, CD146	CD34, CD45, CD56
Pre-adipocytes	Fibroblast-like	~10 µm	CD34	CD31, CD45, CD146

سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPCs) حمایت می‌کند و در نتیجه، فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت (PDGF) تولید شده توسط EPCها، شرایط تکثیر و مهاجرت را برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADSCs) فراهم می‌سازند (۲۰). علاوه بر این، پس از آزمایش برهمکنش فیزیکی بین ADSCها و سلول‌های اندوتلیال (ECs)، اطلاعات لازم برای توضیح عملکرد SVF ارائه شد که در شکل شماتیک ۲ (۲۱، ۲۲) قابل مشاهده است.

### SVF در مقابل ADSCs

مزیت SVF نسبت به ADSCها در دو زمینه اساسی نهفته است. اول اینکه، علیرغم داشتن خواص مشابه مانند تعدیل ایمنی، ضد التهاب، رگزایی و غیره، ترکیب سلولی متمایز و ناهمگن SVF ممکن است مسئول نتیجه درمانی بهتری باشد که در مطالعات مقایسه‌ای حیوانی مشاهده شده است (۲۳، ۲۴). دوم اینکه، SVF بدون نیاز به جداسازی سلولی یا شرایط کشت به دست می‌آید. بنابراین، محصول درمانی مبتنی بر سلول بلافاصله به دست می‌آید و حداقل تماس با معرفها را دارد که آن را نسبتاً ایمن‌تر و مشمول استانداردهای نظارتی سخت‌گیرانه کمتری می‌کند. لازم به ذکر است در حالی که ADSCها در هر دو تیمار آلوژنیک و اتولوگ مفید هستند، SVF به دلیل وجود انواع سلول‌های متعدد که باعث رد ایمنی می‌شوند تنها برای درمان‌های اتولوگ مناسب است (۱۲). به‌طور کلی، کاربردهای بالینی SVF و ADSC تا حد زیادی با هم همپوشانی دارند. تعداد کمی از مطالعات پیش بالینی و بالینی مقایسه‌ای بین این دو، نتیجه‌گیری ثابت در مورد تفاوت‌های قابل تشخیص ارائه می‌دهند. با این حال، در جدول ۲ یک نمای کلی مقایسه‌ای ارائه داده شده است.

پیشرفت‌های آینده ممکن است غنی‌سازی مبتنی بر اندازه جمعیت‌های سلولی خاص را برای تمرکز بر بیماری‌های خاص امکان‌پذیر کند. معیارهای تعیین محتوای سلولی SVF با استفاده از ترکیبات آنتی‌ژن سطحی (CD) یک حوزه تحقیقاتی در حال تکامل است (۱۵). با توجه به متغیرهای دخیل در جداسازی SVF مانند سن بیمار، پردازش پایین‌دست و غیره، تنوع مشاهده شده بین نمونه‌ها کاملاً قابل درک است. این احتمال وجود دارد که زیرجمعیت‌های مختلف سلول‌های SVF شباهت‌هایی داشته باشند و در بیان برخی نشانگرهای سطحی همپوشانی داشته باشند، اما ممکن است پتانسیل‌های تمایز و/یا ویژگی‌های عملکردی کمی متفاوت داشته باشند. بنابراین، اگر بین نسبت‌های مختلف اجزای سلولی موجود در SVF با اثربخشی آن نسبت به بیماری‌های خاص رابطه وجود داشته باشد، ممکن است بتوان به ترکیبی بهینه منطبق با بالاترین اثربخشی درمانی دست یافت (۱۴). آستوری و همکاران نشان داد که حدود ۲٪ از سلول‌های SVF اولیه جدا شده  $CD34^+$  و  $CD45^+$  مرتبط با سلول‌های خونساز و ۷٪  $CD105^+$  و  $CD146^+$  مزانشیمی را بیان می‌کنند (۱۷). سلول‌های مشتق شده از SVF نشانگرهایی مشابه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، مانند  $CD105/SH2$ ،  $CD90$ ،  $CD29$ ،  $CD44$ ،  $CD71$  و  $SH3$  را همراه با بیان کم  $CD31$ ،  $CD45$  و  $CD24$  بیان کردند (۱۸). سلول‌های  $CD34^+$  در SVF می‌توانند رگزایی را تحریک کرده و فاکتورهای رشدی مانند فاکتور رشد کبدی-۱، فاکتور رشد شبه انسولین-۱ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را آزاد کنند (۱۹). همچنین، تراکتیو و همکارانش نشان دادند که برخی از عوامل تولید شده توسط ADSCها مانند VEGF، از مهاجرت و بقای بهتر



شکل ۲: مکانیسم احتمالی ADSCs و ECs موجود در SVF به سمت رگ‌زایی. تجزیه بافت چربی انواع مختلفی از سلول‌ها را تولید می‌کند که در مجموع به آنها SVF می‌گویند. سلول‌های SVF می‌توانند انواع مختلفی از عوامل محلول زیست فعال را ایجاد کنند. ADSCها و EPCها، دو جزء ضروری SVF، به ترتیب از طریق VEGF و PDGF-BB، برای فعال کردن تکثیر سلولی، لانه‌گزینی، نئوواسکولاریزاسیون و غیره اعمال اثر می‌کنند. سلول‌های استرومایی مشتق از چربی ADSC، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه bFGF، سلول اندوتلیال EC، سلول پیش ساز اندوتلیال EPC، فاکتور رشد GF، فاکتور رشد شبه انسولین IGF-1، ماتریکس متالوپروتئیناز MMP، فاکتور رشد قرمز مشتق از پلاکت PDGF، سلول‌های قرمز خون RBC، بخش عروقی استرومایی SVF، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF.

جدول ۲: مقایسه مختصری بین SVF و ADSCs (۲۴-۲۸)

ADSCs	SVF	فاکتور
زیاد	کم	خاصیت تومورزایی
زیاد	کم	احتمال آلودگی
زیاد	کم	تغییر ویژگی سلول‌ها در کشت
زیاد	کم	هزینه و زمان لازم برای کشت
زیاد (هفته‌ها)	کم (ساعت‌ها)	مدت زمان لازم در شرایط خارج از بدن
هوموژن	هتروژن	جمعیت سلولی
فقط ADSC	ADSCs, ECs, EPCs و غیره	نوع سلول‌ها
اتولوگ و آلوژنیک	اتولوگ	نوع استفاده
نیاز به نظارت بر سیستم ایمنی	پیش بینی نشده است	پاسخ ایمنی
تعدیل سیستم ایمنی، دارای توانایی تمایز	آنژیوژنیک، تعدیل سیستم ایمنی، دارای توانایی تمایز	ویژگی‌ها
اسکار هاپیپرتروفیک	انفارکتوس میوکارد حاد انسفالومیلیت اختلال نعوظ در مدل حیوانی	شواهد موجود در کاربرد



## سرطان پستان و SVF

از دهه ۱۹۶۰ گزارش‌هایی مبنی بر ارتباط بین ایمپلنت پستان و بیماری‌های سیستمیک منتشر شده است. مطالعات متعددی تلاش کرده اند تا این پیوند را تأیید یا رد کنند، اما بحث همچنان ادامه دارد. این بحث مداوم منجر به ابداع اصطلاح "بیماری ایمپلنت پستان" شده است (۲۹). پزشکان اغلب از پیوندها و ایمپلنت‌های مصنوعی برای جایگزینی یا تقویت بافت‌ها و اندام‌های آسیب دیده استفاده می‌کنند. طبق گفته مؤسسه ملی بهداشت (NIH)، مزیت اصلی این مواد مصنوعی توانایی آن‌ها برای بازگرداندن ساختار و عملکردی است که در درمان طبیعی امکان‌پذیر نیست (۳۰). به عنوان مثال، مفاصل مصنوعی، لگن و زانو درد را کاهش داده و به بیماران امکان می‌دهد تا تحرک خود را بهبود دهند. پیوند رگ‌های خونی مصنوعی برای دور زدن انسدادها و افزایش جریان خون استفاده می‌شود (۲۹). با این وجود، NIH همچنین اشکالاتی را مطرح کرده است. ایمپلنت‌ها ممکن است به مرور زمان خراب شوند و نیاز به جراحی جایگزینی داشته باشند. احتمال عفونت یا پس زدن به خاطر ورود مواد خارجی به بدن افزایش می‌یابد (۳۱). ایمپلنت‌های مصنوعی نیز ممکن است طول عمر کمتری نسبت به بافت طبیعی داشته باشند. نظارت مداوم ضروری است و پیوندها و ایمپلنت‌ها اغلب نیاز به جایگزینی نهایی دارند. علی‌رغم این محدودیت‌ها، پیوندهای مصنوعی و ایمپلنت‌ها جایگزین‌های درمانی را برای شرایط متعدد ارائه می‌دهند (۲۹). جراحی‌های ترمیمی و زیبایی به خصوص پستان در سال‌های اخیر پیشرفت زیادی داشته است که نشان از اهمیت بالای زیبایی پستان دارد. از سال ۲۰۰۰، تعداد جراحی‌های ترمیم پستان سالانه بیش از ۲۹ درصد افزایش یافته است و بزرگ کردن پستان به تنهایی تقریباً ۲۵ درصد از کل جراحی‌های زیبایی انجام شده در سال را تشکیل می‌دهد. یکی از تکنیک‌های جدید برای جراحی زیبایی پستان در جراحی پلاستیک و ترمیمی، پیوند چربی است و پتانسیل بهبود رضایت بیمار و نتایج کلی زیبایی را

دارد و بر بسیاری از محدودیت‌های تکنیک‌های مورد استفاده در جراحی پستان غلبه کرده است (۳۲، ۱۰). تکنیک لیپوترانسفر اتولوگ از دیرباز برای اندیکاسیون‌های زیبایی در جراحی پلاستیک و ترمیمی مورد استفاده قرار گرفته است. در سال ۱۸۹۳، گوستاو نوبر ایده پیوند چربی را مطرح کرد و یکی از اولین کسانی بود که از لیپوفیلینگ برای رفع ناهنجاری‌های صورت استفاده کرد (۳۳). امروزه، این روش به‌طور گسترده‌ای برای موارد متعددی در این زمینه استفاده می‌شود. استفاده روزافزون از این تکنیک در طول این سال‌ها نگرانی‌هایی را در مورد ایمن بودن آن ایجاد کرده است. یک نگرانی این است که سلول‌های بنیادی چربی اتولوگ ممکن است تومورزا باشند (۳۴). مطالعات در هر دو مدل حیوانی و انسانی نشان داده است که سلول‌های چربی اثر تنظیمی مثبتی بر تکثیر رده‌های سلولی تومور دارند و مشخص شد که این سلول‌های چربی یک ریزمحیط تومور التهابی ایجاد می‌کنند، رگزایی را تحریک می‌کنند و سبب تمایز فیبروبلاست‌های مرتبط با کارسینوم می‌شوند (۳۵). اگرچه این نتیجه، چشم انداز پیوند چربی در جراحی پستان را نامناسب جلوه می‌دهد، مطالعات دیگر یافته‌های دلگرم‌کننده تری را ارائه داده‌اند. در مطالعه‌ای توسط کرونوویتز و همکاران. از ۷۱۹ پستان بازسازی شده با لیپوفیلینگ و ۶۷۰ پستان بدون ماستکتومی سگمنتال یا توتال که برای درمان سرطان پستان اندیکاسیون شده بود، عود موضعی در ۱/۳ درصد از موارد تحت لیپوفیلینگ و ۲/۴ درصد از پستان‌های بازسازی شده بدون پیوند چربی مشاهده شد (۳۶). این با نرخ عود محلی ۵ ساله ۱/۶٪ و ۴/۱٪ برای کسانی که دارای لیپوفیلینگ و ۴/۱٪ گروه‌های بازسازی بدون لیپوفیلر بودند مطابقت دارد. برخلاف مطالعات قبلی، این نرخ‌ها نشان‌دهنده وقوع بسیار کم تحریک بدخیم توسط چربی پیوندی پیوند شده به بافت سالم و قبلاً سرطانی است (۳۶). تحقیقات بیشتر در این زمینه، مانند آنچه در بالا ذکر شد، منجر به رفع نگرانی‌ها شده است و هیچ مدرکی مبنی بر اینکه پیوند چربی از تشخیص سرطان

۳. از بین بردن نیچ سلول‌های بنیادی: فرآیند به دست آوردن SVF، نیچ سلول‌های بنیادی را که به عنوان ریزمحیط سلول بنیادی شناخته می‌شود، از بین می‌برد. این ریز محیط امکان تعامل با سلول‌های همسایه را فراهم می‌کند که بقای سلولی، تکثیر و تمایز را افزایش می‌دهد (۴۱).

۴. نگرانی‌های ایمنی: در حالی که درمان SVF در بسیاری از موارد به طور ایمن انجام شده است، عوارض جانبی در نتیجه تزریق نخاعی یا داخل مفصلی مشاهده شده است. این عوارض جانبی مربوط به SVF نبوده، بلکه مربوط به روش تجویز بود (۴۳).

۵. عود سرطان پستان: این موضوع نگرانی را در مورد اینکه آیا ADSC‌های پیوند شده در طول پیوند چربی ممکن است سلول‌های تومور غیرفعال در پستان را دوباره فعال کنند، ایجاد کرد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که بافت چربی پتانسیل ترشح هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی مانند انسولین، لپتین، آدیپونکتین، فاکتور رشد کبدی و فاکتور رشد شبه انسولین I را دارد که از اجزای ضروری متابولیسم هستند. آنها ممکن است سلول‌های سرطان پستان را تحریک کنند (۴۴).

برای غلبه بر چنین معایبی، مطالعات متعددی استفاده از عوامل شیمیایی تحریک کننده سلول مانند انسولین، ویتامین‌ها، فاکتور رشد، پلاسمای غنی از پلاکت و SVF را بررسی کرده‌اند (۴۵). با استفاده مداوم از پیوند چربی، این معایب نیاز به تحقیق و توسعه بیشتر در استفاده از SVF در پزشکی بازساختی را مطابق با دستورالعمل‌های نظارتی برای اطمینان از ایمنی بیمار و اثربخشی درمان برجسته می‌کند و بسیاری از مطالعات بر روی عوامل مختلف برای بهبود حفظ حجم پیوند چربی تمرکز کرده‌اند (۴۶). اکثر کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات مقایسه‌ای بر روی حیوانات نشان می‌دهند که ژل SVF حفظ حجم پیوند چربی را افزایش می‌دهد و تنها چند مطالعه نتایج مخالف را گزارش می‌کنند (۸).

جولوگیری می‌کند یا هر نشانه‌ای مبنی بر اینکه باعث عود سرطان شود، نشان داده نشد. این تکنیک یک موضوع تحقیقاتی امیدوارکننده و مرتبط با بالینی است که نیاز به مطالعه و بررسی بیشتر دارد (۳۷). علی‌رغم درصد موفقیت بالای مرتبط با روش‌های زیبایی پیوند چربی پستان، این روش‌ها بدون عارضه نیستند. شایع‌ترین عوارض جانبی مشاهده شده، بی‌نظمی‌های جزئی کانتور و مناطق قابل لمس سفت است (۳۸). سایر عوارض گزارش شده شامل درد مداوم در محل تزریق، تشکیل هماتوم، نکروز چربی، تشکیل کیست روغنی و کلسیفیکاسیون، عفونت و ایجاد شیار در پستان است (۳۹). در سال ۲۰۱۶، گرون و همکاران یک بررسی سیستماتیک از نتایج و عوارض پیوند چربی اتولوگ برای بزرگ کردن پستان انجام دادند، میزان عوارض در جدول ۳ (۴۰) خلاصه شده است. علاوه بر این، پیوند چربی برای پستان‌ها همچنان با مشکلاتی مانند نیاز به تعداد زیاد گرافت و حجم کم گرافت مواجه است که ممکن است برای رسیدن به حجم مورد نظر نیاز به چندین دوره جراحی داشته باشد، از سوی دیگر، چربی‌هایی که با موفقیت پیوند نشده‌اند ممکن است به صورت بافت نکروزه باقی بمانند. با این حال، معایب مرتبط با استفاده از SVF عموماً عبارتند از:

۱. مسائل نظارتی: تولید SVF به عنوان تولید داروی بیولوژیکی توسط مقامات نظارتی ارزیابی می‌شود. این امر مستلزم شیوه‌های تولید مناسب است که شامل پروتکل عملیاتی مشترک، معرف‌های عاری از سم، جایگزینی آنزیم‌ها و امکان نظارت سریع بر استانداردهای کیفیت برای اطمینان از هویت سلولی و کارآیی کافی بافت دهنده است (۴۱).
۲. استفاده غیرهمولوگ: اگر SVF برای درمان بیماری‌های غیرمرتبط با چربی مانند بیماری‌های عصبی، بسیاری از مسائل ارتوپدی، مشکلات چشمی، مسائل جنسی و غیره استفاده شود، به عنوان یک محصول دارویی در نظر گرفته می‌شود که نیاز به تایید قبل از فروش دارد (۴۱، ۴۲).

جدول ۳: میزان عوارض گزارش شده پیوند چربی اتولوگ در بازسازی زیبایی پستان (۴۰)

عوارض	نرخ گزارش شده (%)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
سفتی قابل لمس	۳۳/۳	۲۰/۴-۴۶/۳
درد مداوم	۲۵	۰/۵-۴۹/۵
هماتوم	۱۶/۴	۱۴/۵-۱۸/۴
ندول های جدید	۱۱	۸/۶-۱۳/۴
مایع غیر طبیعی در پستان	۸/۳	۰-۴۲/۹
دیستزی	۷/۷	۳/۸-۱۱/۶
نگروز چربی	۶/۶	۵/۵-۷/۷
کلسیفیکاسیون	۴/۵	۲/۸-۶/۶
استریا پستان	۴/۳	۳-۵/۶
تشکیل کیست	۳/۳	۱/۹-۴/۷
عفونت پستان	۰/۹	۰/۵-۱/۲
عفونت محل اهدا کننده	۰/۶	۰-۳/۹
عارضه کلی	۱۷/۲	۱۵/۹-۱۸/۵

دونگ و همکارانش گزارش کردند که سلول‌های SVF بقای طولانی‌مدت پیوندهای چربی اتولوگ را با افزایش تعداد ماکروفاژهای M2 بهبود بخشید، در حالی که ژانگ و همکارانش دریافتند که ژل SVF با افزایش رگزایی و افزایش بافت چربی، حفظ طولانی مدت حجم پیوند را بهبود می‌بخشد. مشخص شده است که SVF نه تنها به عنوان یک عامل پرکننده عمل می‌کند و باعث القای بهبودی فوری می‌شود، بلکه همچنین می‌تواند سنتز کلاژن را از طریق اثر پاراکرین ADSC‌ها و سایر سلول‌های عملکردی تحریک کند، که منجر به یک اثر درمانی پایدار و یک روش موثر در اصلاح نقایص بافت نرم می‌شود (۴۹، ۵۰). ماتسوموتو و همکارانش مفهوم انتقال سلولی به کمک سلول (CAL) را از طریق یک مدل حیوانی برای افزایش نرخ پیوندهای چربی معرفی کردند. در این روش، نیمی از لیپواسپیرات استخراج شده برای استخراج SVF و نیمی دیگر به عنوان داربست آن استفاده می‌شود که این موارد در مرحله آماده‌سازی برای پیوند چربی ترکیب شدند. پیوندهای چربی حاوی SVF نسبت به پیوندهای چربی بدون SVF، ۳۵ درصد حجم پیوند بیشتری را از خود نشان دادند (۹). با این حال، استفاده از CAL برای

طبق اعلام فدراسیون بین‌المللی علم و درمان چربی و انجمن بین‌المللی سلول درمانی، SVF حاوی ۲۵ تا ۴۵ درصد سلول‌های خونساز، ۱۵ تا ۳۰ درصد سلول‌های استرومایی/بنیادی، ۱۰ تا ۲۰ درصد سلول‌های اندوتلیال و پیش‌سازها و کمتر از ۵ درصد پری‌سیت‌هاست (۱۴). خاصیت احیا کننده SVF را می‌توان به غلظت بالای ADSC‌ها نسبت داد. ژل SVF ماتریکس خارج سلولی (ECM) را حفظ می‌کند، که می‌تواند به عنوان یک داربست "ریز عروقی" برای ADSC‌های موضعی و سایر سلول‌های نفوذی از سلول‌های میزبان عمل کند، بنابراین ماتریکسی برای یکپارچگی بافت فراهم می‌کند (۴۷). اکثر مطالعات اثر طولانی‌مدت قابل توجه و قابل اندازه‌گیری پیوند چربی تقویت شده با SVF را بر حفظ گرافت چربی، درمان نقایص پستان، بهبود زخم و اسکار ثابت کرده‌اند. نتایج نشان داد که بقای چربی با ژل SVF بیشتر از پیوند چربی به تنهایی بود (۴۸). گرافت‌های چربی فرآوری شده با این تکنیک به راحتی قابل تکرار بوده و درصد بقای بالاتری دارند زیرا حجم چربی پیوند شده و بافت طبیعی حفظ می‌شود. هنوز بحث‌هایی در مورد مکانیسم SVF که بقای بافت چربی پیوندی را تقویت می‌کند وجود دارد.

موش بررسی شد. نتایج نشان داد که در پیگیری ۲ ماهه پس از پیوند چربی در مدل زئوگرافت، تزریق SVF میزان بقای چربی را افزایش می‌دهد و رشد تومور مجاور افزایش معنی‌داری نداشت و می‌توان نتیجه گرفت که پیوند چربی با SVF در بیماران تحت عمل جراحی بازسازی پستان رضایت‌بخش است (۵۴). اثربخشی SVF در مطالعات آزمایشگاهی تفاوت‌های آماری معنی‌داری را بین گروه پیوند چربی حاوی SVF و گروه بدون SVF مشاهده کرد و در این مطالعات، وزن بدن و وزن چربی چند روز پس از پیوند بررسی شد. مشخصات و نتایج این مطالعات در جدول ۴ ارائه شده است.

بازسازی پستان پس از ماستکتومی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بحث‌برانگیز است. چاترگی و همکارانش در یک آزمایش ex vivo نشان دادند که SVF یک ادجوانت قوی است که قادر به گسترش پیش‌سازهای اپیتلیال در بافت پستان است (۵۱). از آنجایی که مطالعات قبلی به ADSC‌های موجود در SVF به عنوان منبعی بالقوه برای تکثیر سلولی، مهاجرت و متاستاز در سرطان پستان اشاره کرده‌اند، بنابراین هنگام استفاده از SVF به عنوان مکمل در جراحی بازسازی پستان پس از ماستکتومی، باید جانب احتیاط در نظر گرفته شود (۵۲، ۵۳). در مقابل، مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ توسط لی و همکارانش انجام شد، اثر SVF بر بافت مجاور سرطان پستان و پیوند چربی در مدل

جدول ۴: ویژگی‌ها و نتایج مطالعات آزمایشگاهی در مورد اثر SVF بر پیوند چربی

Author	Year	Animal	Study Design	Source/Ratio of SVF	Follow-up	Effect of SVF
Ye (55)	2021	Nude mice	Coleman fat vs SVF/ECM gel	human liposuction/ Coleman fat (0.1 mL) and SVF/ECM gel (0.1 mL)	3, 14, 28, and 60 days following transplantation	Positive
Lee (54)	2019	NOD/SCI D mice	Fat +SVF vs fat	human liposuction/ 0.5 ml fat and 30 µl SVF	were performed at 4 and 8 weeks	Positive
Zhu (56)	2015	Nude mice	Fat +SVF vs fat	human liposuction/0.5-mL fat mixed with 1 106 SVF cells	At 1, 4, 7, 14, 30, 60, and 90 d after transplantation	Positive
Ni (57)	2015	Rabbit	Fat +SVF vs fat	Rabbit, fat particles with various proportions of SVF (1/3, 1/4, 1/5, and 1/6)	3 M	Positive
Zhou (58)	2014	Wild mice	Fat +SVF vs fat	Wild mice 1:1	Every 7 d until 63 d	Positive
He (59)	2013	Rabbit	Fat +SVF vs fat	Rabbit, 1:1	3 M	Positive

اندازه‌گیری‌های کمی با تصویربرداری سه بعدی (CT، MRI) اندازه‌گیری و ارزیابی شده است. در مطالعات انجام شده، ۲ روش جداسازی چربی به صورت خودکار و غیرخودکار برای جداسازی SVF از چربی تازه وجود دارد و در اکثر مطالعات قبلی از سیستم‌های جداسازی چربی خودکار استفاده شده است. مشخصات و نتایج این مطالعات در جدول ۵ ارائه شده است.

سپس، استفاده از CAL از مدل‌های حیوانی فراتر رفت و اثربخشی آن در تقویت بافت نرم در آزمایشات انسانی نشان داده شد. یوشیمورا و همکارانش CAL را برای بزرگ کردن پستان اعمال کردند و دریافتند که تزریق به طور متوسط ۲۷۰ میلی‌لیتر CAL، حجم پستان را ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌لیتر افزایش می‌دهد (۶۰). اثربخشی SVF در مطالعات بالینی که در آن تغییرات حجم پس از عمل در بافت چربی با استفاده از یک سیستم امتیازدهی یا

جدول ۵: آزمایشات بالینی در مورد اثر SVF بر پیوند چربی

Author	Year/Application	Study Design	Fat:SVF Ratio	Follow-up	Effect of SVF	Complication /Level of Evidence
Jeon (61)	2021 / Breast	Fat +SVF vs Fat	Not mentioned	12 months	Positive	No difference / 3
Tissiani (62)	2016 / Breast	Fat +SVF vs Fat	2:1	3 year	No difference	No difference / 2
Dos Anjos (63)	2015 / Breast	Low quality SVF + FG VS High quality SVF + FG	1-2 mL of resuspended SVF cells For every 50 mL of processed fat graft	1.5 year	Positive	No difference / 3
Jung (64)	2015 / Breast	Case series FG + SVF	AVG 23:100	3 M, 12 M	No difference	Not mentioned / 4
Doi (65)	2013 / Breast & facial	CAL using SVF isolated with the automated method	Not mentioned	3 M, 18 M	Positive	No difference / 2
Gentile (66)	2012 / Breast	FG + PRP VS FG + SVF VS FG	2:1	3 W, 6 W, 3 M, 6 M, 12 M, 18 M	Positive	No difference / 2
Yoshimura (67)	2008 / Breast	Fat +SVF vs Fat +SVF separately	2:1	2 year	Positive	No difference / 2

## بحث

پیوند چربی به پستان سابقه طولانی دارد و اولین پیوند در این زمینه توسط شرنی در سال ۱۸۹۵ انجام شد (۶۸). با توجه به محبوبیت این نوع جراحی، کلمن متعاقباً یک روش استاندارد برای آسپیراسیون، تصفیه و تزریق را به منظور بهبود این روش، در دهه ۱۹۹۰ معرفی کرد (۶۹). این تکنیک پیوند چربی اتولوگ برای اهداف زیبایی و تقویت بافت نرم در زمینه بازسازی مفید است. مزایای پیوند چربی که یک پرکننده ایده‌آل بافت نرم است، شامل: اتولوگ بودن، بدون واکنش‌های آلرژیک، فراوان بودن، انجام و برداشت آسان و مکرر است (۷۰). به دلیل فقدان نسبی داده‌های علمی در مورد ایمنی انکولوژیکی این روش، هنوز هم نگرانی و اختلاف نظر در زمینه استفاده ایمن از آنها وجود دارد. برخی از مطالعات استدلال کرده‌اند که آدیپوکلین‌های ترشح شده توسط سلول‌های چربی می‌توانند رشد سلول‌های سرطانی مجاور را با تحریک سلول‌های سرطان پستان تحریک کنند و این محرک‌ها اغلب منجر به یک اثر گسترده می‌شوند (۷۱). با این حال، مطالعات اخیر تفاوت معنی‌داری را بین لیپوترانسفر در میزان عود موضعی و عود سیستمیک

گزارش نکرده‌اند و ایمنی انکولوژیکی لیپوترانسفر برای پستان، منطقی و مناسب نشان داده شده است (۳۶). اگرچه پیوند چربی به پستان می‌تواند نتایج جراحی بازسازی پستان را بهبود بخشد، اما به دلیل درجات مختلف جذب سلول‌های چربی پیوندی، معایب خاصی در رابطه با قابلیت پیش بینی پایین در نتیجه نهایی وجود دارد. بعلاوه، نرخ بقای پایین چربی پیوند شده یک مانع عمده برای کاربرد بالینی پیوند چربی اتولوگ است (۷۲). مشخص شد که SVF حاوی ADSCها است و نیازی به مراحل کشت ندارد، بنابراین جداسازی سلول سریعتر و آسانتر از ADSCها به تنهایی است و استفاده از آنها را در محیط بالینی آسان‌تر می‌کند. این روش در سال ۲۰۰۶ توسط ماتسوموتو و همکارانش شناسایی شد. سپس برای افزایش میزان بقای پیوندهای چربی، در سال ۲۰۰۸، یوشیمورا و همکاران برای بهبود کارایی پیوند چربی اتولوگ و به حداقل رساندن عوارض آن در انسان مطالعاتی را انجام دادند (۷۳،۹). استفاده از این روش بعداً به مطالعات حیوانی و آزمایشات بالینی متمرکز بر بقای پیوند چربی گسترش یافت (۶۴). اکثر مطالعات نشان دادند که عوارض جانبی اصلی درازمدت برای گروه چربی حاوی

می‌توان نتیجه گرفت که SVF در افزایش میزان بقای چربی اتولوگ در لیپوترانسفر برای اصلاح کمبود حجم پس از بازسازی پستان موثر است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در طول دو دهه گذشته، ما شاهد استفاده روزافزون از پیوند چربی اتولوگ در جراحی پستان بوده‌ایم. پیوند چربی در پستان به عنوان روشی شناخته شده است که نه تنها ایمن و مورد استقبال قرار گرفته، بلکه رضایت‌مندی بالایی را در بین بیماران و اهداکنندگان به همراه دارد؛ به خصوص در جراحی بزرگ کردن سینه، پیوند چربی نتایج زیبایی عالی با رضایت بیمار از نظر اندازه، شکل و بافت سینه نشان داده است. SVF به عنوان مخلوطی ناهمگن از سلول‌های استرومایی مزانشیمی، سلول‌های اندوتلیال، پری‌سیت‌ها و ماکروفاژها، کاربردهای همه‌جانبه‌ای در پزشکی بازساختی دارد و گزینه مناسبی در پیوند چربی به پستان است. علاوه بر این، پتانسیل آن در انتقال لیپوترانسفر و مدل‌های مختلف بیماری مانند مولتیپل اسکلروزیس، دیابت و آسیب ناشی از تشعشع نشان داده شده است. مطالعات SVF در مراحل اولیه یا در حال حرکت به سمت آزمایشات انسانی است. بنابراین، SVF در افزایش میزان بقای چربی اتولوگ در لیپوترانسفر برای اصلاح کمبودهای حجمی پس از بازسازی سینه موثر است. از آنجایی که SVF به عنوان شکل ترجیحی درمان مبتنی بر سلول در حال ظهور است، مطالعات بیشتری برای روشن شدن خواص آن و همچنین بهینه‌سازی روش‌ها و جداسازی کارآمد آن مورد نیاز است.

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی با یکدیگر ندارند.

### References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.

SVF و بدون SVF کمتر یا یکسان بود. در مطالعه‌ای، آرونوویتز و همکاران ۱۷۴ مورد از پیوند چربی برای تأیید ایمنی پیوند چربی با SVF افزایش یافته را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که گروه SVF در مقایسه با پیوند چربی معمولی ایمنی بهتری داشت (۷۴). علاوه بر این، مطالعه‌ای که پیوندهای چربی درمان‌شده با SVF فرآوری‌شده استاندارد (شاهد) در مقابل SVF فیلتر شده با دی‌الکتروفورز (تجربی) را بررسی کرد، نشان داد که هر دو SVF مورد مطالعه برای استفاده در انسان ایمن و مؤثر هستند. در همین حال، مقایسه سیستم‌های خودکار و غیرخودکار، ساندراراج و همکاران و دوی و همکاران دریافتند که هر دو روش دارای ضریب ایمنی یکسانی هستند (۱۶، ۶۵، ۷۵). یکی از محدودیت‌های اصلی در ارزیابی اثرات بالینی SVF استفاده از نسبت‌های مختلف سلولی در مطالعات متنوع برای آماده سازی پیوند چربی با SVF است، نسبت ذرات چربی به SVF ۱ به ۲ بود که منجر به نتایج خوبی شد و در مطالعات دیگری مانند نی و همکاران و دوس آنجوس و همکاران دریافتند که نسبت‌های مختلف SVF و چربی می‌تواند منجر به تفاوت در احتباس چربی شود (۵۷، ۶۳). در اینجا ما شواهد فعلی را برای اثربخشی SVF و مطالعاتی که نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهند، مرور کردیم. اکثر مطالعات بالینی و آزمایش‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که SVF احتباس حجم پیوند چربی را افزایش می‌دهد و مهمتر از آن، مطالعات کمی نتایج منفی را گزارش کرده‌اند. برخی از مطالعات نشانه‌های زیبایی و ترمیمی مختلفی را مورد بررسی قرار دادند که نتایج خوب و عوارض جانبی محدودی را همراه داشت (۷۴). تا به امروز، هیچ مطالعه‌ای تفاوت معنی‌داری بین روش‌های جداسازی به عنوان روش ترجیحی برای جداسازی SVF تعیین نکرده است. نتایج این مطالعه نشان داد که آنالیز عینی حجم پستان در زمینه بازسازی پستان با استفاده از پیوند چربی SVF نتایج بهتری از نظر حفظ حجم به دست آورد و این روش می‌تواند رضایت بیمار از جمله جنبه زیبایی را افزایش دهد. همچنین بر اساس مطالعات انجام شده عود موضعی به‌عنوان عارضه این روش معرفی نشده است و

- Mesenchymal Stem Cells: A Comparison between Monophosphoryl Lipid A and Supernatant of *Lactobacillus acidophilus*. *Int J Mol Cell Med*. 2019;8(2):154-60.
14. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15(6):641-8.
  15. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):180-8.
  16. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N, Krishnan VS, Cherat M, Majumdar AS. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem cells international*. 2015;2015.
  17. Astori G, Vignati F, Bardelli S, Tubio M, Gola M, Albertini V, et al. " In vitro" and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *Journal of translational medicine*. 2007;5(1):1-10.
  18. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell*. 2002;13(12):4279-95.
  19. Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life sciences*. 2007;80(6):559-65.
  20. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circulation research*. 2008;102(1):77-85.
  21. Grasy J, Kim B-S, Pallua N. Content of soluble factors and characteristics of stromal vascular fraction cells in lipoaspirates from different subcutaneous adipose tissue depots. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(7):831-41.
  22. Pallua N, Serin M, Wolter TP. Characterisation of angiogenic growth factor production in adipose tissue-derived mesenchymal cells. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2014;48(6):412-6.
  2. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(3):775-85.
  3. Petit J, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2012;23(3):582-8.
  4. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem cells*. 2006;24(5):1294-301.
  5. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *International journal of obesity*. 2007;31(9):1420-8.
  6. Masuda T, Furue M, Matsuda T. Novel strategy for soft tissue augmentation based on transplantation of fragmented omentum and preadipocytes. *Tissue engineering*. 2004;10(11-12):1672-83.
  7. Senesi L, De Francesco F, Farinelli L, Manzotti S, Gagliardi G, Papalia GF, et al. Mechanical and enzymatic procedures to isolate the stromal vascular fraction from adipose tissue: preliminary results. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019;7:88.
  8. Olenczak JB, Seaman SA, Lin KY, Pineros-Fernandez A, Davis CE, Salopek LS, et al. Effects of collagenase digestion and stromal vascular fraction supplementation on volume retention of fat grafts. *Annals of plastic surgery*. 2017;78(6S):S335-S42.
  9. Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, et al. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue engineering*. 2006;12(12):3375-82.
  10. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):170-9.
  11. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *Springerplus*. 2015;4(1):1-9.
  12. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem cell research & therapy*. 2017;8(1):1-10.
  13. Shojaeian A, Mehri-Ghahfarrokhi A, Banitalebi-Dehkordi M. Migration Gene Expression of Human Umbilical Cord

- development, growth, progression, and metastasis: a systematic review. *Cancer research*. 2015;75(7):1161-8.
36. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: a matched controlled study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(2):385-93.
  37. Gutowski KA, Force AFGT. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(1):272-80.
  38. Chiu C-H. Correction with autologous fat grafting for contour changes of the breasts after implant removal in Asian women. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(1):61-9.
  39. Abboud MH, Dibo SA. Immediate large-volume grafting of autologous fat to the breast following implant removal. *Aesthetic surgery journal*. 2015;35(7):819-29.
  40. Groen J-W, Negenborn VL, Twisk JW, Ket JC, Mullender MG, Smit JM. Autologous fat grafting in cosmetic breast augmentation: a systematic review on radiological safety, complications, volume retention, and patient/surgeon satisfaction. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(9):993-1007.
  41. Copcu HE, Oztan S. Not stromal vascular fraction (SVF) or nanofat, but total stromal-cells (TOST): a new definition. Systemic review of mechanical stromal-cell extraction techniques. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021;18(1):25-36.
  42. Shojaeian A, Mehri-Ghahfarrokhi A, Banitalebi-Dehkordi M. Increased in vitro migration of human umbilical cord mesenchymal stem cells toward acellular foreskin treated with bacterial derivatives of monophosphoryl lipid A or supernatant of *Lactobacillus acidophilus*. *Human Cell*. 2020;33(1):10-22.
  43. Karina K, Rosliana I, Rosadi I, Schwartz R, Sobariah S, Afini I, et al. Safety of technique and procedure of stromal vascular fraction therapy: from liposuction to cell administration. *Scientifica*. 2020.
  44. Lee JS, Eo P, Kim MC, Kim JB, Jin HK, Bae J-S, et al. Effects of stromal vascular fraction on breast cancer growth and fat engraftment in NOD/SCID mice. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2019;43:498-513.
  45. Lu F, Li J, Gao J, Ogawa R, Ou C, Yang B, Fu B. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(5):1437-46.
  23. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Takiya CM, Borojevic R, Benati D, Bernardi P, et al. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(4):999-1009.
  24. You D, Jang MJ, Kim BH, Song G, Lee C, Suh N, et al. Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. *Stem cells translational medicine*. 2015;4(4):351-8.
  25. Domergue S, Bony C, Maumus M, Toupet K, Frouin E, Rigau V, et al. Comparison between stromal vascular fraction and adipose mesenchymal stem cells in remodeling hypertrophic scars. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156161.
  26. Semon JA, Zhang X, Pandey AC, Alandete SM, Maness C, Zhang S, et al. Administration of murine stromal vascular fraction ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem cells translational medicine*. 2013;2(10):789-96.
  27. Van Dijk A, Naaijken B, Jurgens W, Nalliah K, Sairras S, Van der Pijl R, et al. Reduction of infarct size by intravenous injection of uncultured adipose derived stromal cells in a rat model is dependent on the time point of application. *Stem cell research*. 2011;7(3):219-29.
  28. Ning H, Liu G, Lin G, Garcia M, Li L-C, Lue TF, Lin C-S. Identification of an aberrant cell line among human adipose tissue-derived stem cell isolates. *Differentiation*. 2009;77(2):172-80.
  29. Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams Jr WP, Deva AK. Breast implant illness: a way forward. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;143(3S):74S-81S.
  30. Hakim NS. *Artificial organs*: Springer Science & Business Media; 2009.
  31. Wekwejt M, Rościszewska M, Pałubicka A. The problem of infections associated with implants—an overview. *European Journal of Medical Technologies*. 2018:19-26.
  32. Davis MJ, Perdanasari AT, Abu-Ghname A, Gonzalez SR, Chamata E, Rammos CK, Winocour SJ, editors. *Application of fat grafting in cosmetic breast surgery*. Seminars in Plastic Surgery; 2020: Thieme Medical Publishers.
  33. Neuber F. *Fettransplantation*. *Chir Kongr Verhandl Dsch Gesellch Chir*. 1893;22:66.
  34. Massa M, Gasparini S, Baldelli I, Scarabelli L, Santi P, Quarto R, Repaci E. Interaction between breast cancer cells and adipose tissue cells derived from fat grafting. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(3):358-63.
  35. Freese KE, Kokai L, Edwards RP, Philips BJ, Sheikh MA, Kelley J, et al. Adipose-derived stems cells and their role in human cancer



- fraction cells. *Cell Transplantation*. 2015;24(1):49-62.
57. Ni Y, He X, Yuan Z, Liu M, Du H, Zhong X. Effect of fat particle-to-SVF ratio on graft survival rates in rabbits. *Annals of plastic surgery*. 2015;74(5):609-14.
  58. Zhou S-B, Chiang C-A, Xie Y, Li H, Liu K, Kobayashi E, Li Q-F. In vivo bioimaging analysis of stromal vascular fraction-assisted fat grafting: the interaction and mutualism of cells and grafted fat. *Transplantation*. 2014;98(10):1048-55.
  59. He X, Zhong X, Ni Y, Liu M, Liu S, Lan X. Effect of ASCs on the graft survival rates of fat particles in rabbits. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2013;47(1):3-7.
  60. 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 plastic surgery*. 2020;44:1258-65.
  61. Jeon HJ, Choi DH, Lee JH, Lee JS, Lee J, Park HY, Yang JD. A prospective study of the efficacy of cell-assisted lipotransfer with stromal vascular fraction to correct contour deformities of the autologous reconstructed breast. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2021;45(3):853-63.
  62. Tissiani L, Alonso N. A prospective and controlled clinical trial on stromal vascular fraction enriched fat grafts in secondary breast reconstruction. *Stem Cells International*. 2016.
  63. Dos Anjos S, Matas-Palau A, Mercader J, Katz AJ, Llull R. Reproducible volume restoration and efficient long-term volume retention after point-of-care standardized cell-enhanced fat grafting in breast surgery. *Plastic and reconstructive Surgery Global open*. 2015;3(10).
  64. Jung HK, Kim CH, Song SY. Prospective 1-year follow-up study of breast augmentation by cell-assisted lipotransfer. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(2):179-90.
  65. Doi K, Tanaka S, Iida H, Eto H, Kato H, Aoi N, et al. Stromal vascular fraction isolated from lipo-aspirates using an automated processing system: bench and bed analysis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2013;7(11):864-70.
  66. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Curcio CB, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem cells translational medicine*. 2012;1(4):341-51.
  67. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T. Supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:48-55.
  46. Yang W-T, Ke C-Y, Yeh K-T, Huang S-G, Lin Z-Y, Wu W-T, Lee R-P. Stromal-vascular fraction and adipose-derived stem cell therapies improve cartilage regeneration in osteoarthritis-induced rats. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2828.
  47. De Francesco F, Guastafierro A, Nicoletti G, Razzano S, Riccio M, Ferraro GA. The selective centrifugation ensures a better in vitro isolation of ASCs and restores a soft tissue regeneration in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1038.
  48. Chiu C-H. Does stromal vascular fraction ensure a higher survival in autologous fat grafting for breast augmentation? A volumetric study using 3-dimensional laser scanning. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;39(1):41-52.
  49. Dong Z, Fu R, Liu L, Lu F. Stromal vascular fraction (SVF) cells enhance long-term survival of autologous fat grafting through the facilitation of M2 macrophages. *Cell Biology International*. 2013;37(8):855-9.
  50. Zhang Y, Cai J, Zhou T, Yao Y, Dong Z, Lu F. Improved long-term volume retention of stromal vascular fraction gel grafting with enhanced angiogenesis and adipogenesis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;141(5):676e-86e.
  51. Chatterjee S, Laliberte M, Billeloch S, Ratanshi I, Safneck J, Buchel E, Raouf A. Adipose-derived stromal vascular fraction differentially expands breast progenitors in tissue adjacent to tumors compared to healthy breast tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(4):414.
  52. Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R. Mesenchymal stem cells directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. *Stem cells and development*. 2013;22(23):3114-27.
  53. Rowan BG, Gimble JM, Sheng M, Anbalagan M, Jones RK, Frazier TP, et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PloS one*. 2014;9(2):e89595.
  54. Lee JS, Eo P, Kim MC, Kim JB, Jin HK, Bae J-S, et al. Effects of stromal vascular fraction on breast cancer growth and fat engraftment in NOD/SCID mice. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2019;43(2):498-513.
  55. Ye Y, Zou J, Tan M, Hu K, Jiang J. Phenotypic and Cellular Characteristics of a Stromal Vascular Fraction/Extracellular Matrix Gel Prepared Using Mechanical Shear Force on Human Fat. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:638415.
  56. Zhu M, Dong Z, Gao J, Liao Y, Xue J, Yuan Y, et al. Adipocyte regeneration after free fat transplantation: promotion by stromal vascular

- indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthetic surgery journal*. 2009;29(5):360-76.
73. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(9):1178-85.
  74. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS, Hicok KC. Clinical safety of stromal vascular fraction separation at the point of care. *Annals of plastic surgery*. 2015;75(6):666-71.
  75. Wu AY, Morrow DM. Clinical use of Dielectrophoresis separation for live Adipose derived stem cells. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10(1):1-16.
  68. Czerny V. Plastischer ersatz der Brustdruse durch ein lipom. *Zentralbl Chir*. 1895;27:72.
  69. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clinics in plastic surgery*. 1997;24(2):347-67.
  70. Roberts III TL, Weinfeld AB, Bruner TW, Nguyen K. "Universal" and ethnic ideals of beautiful buttocks are best obtained by autologous micro fat grafting and liposuction. *Clinics in Plastic Surgery*. 2006;33(3):371-94.
  71. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "silencing" or "fueling" cancer recurrence? *The Breast*. 2011;20(4):351-7.
  72. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and