



BẢN TIN

PHẪU THUẬT TẠO HÌNH THẨM MỸ

EMCAS

— TRULY BEAUTY —



Regenerative
Surgery



Aesthetic
Surgery



Reconstructive
Surgery



Plastic Surgery



Operation
For Treatment

SỐ 01/2023



CÔNG TY CỔ PHẦN BỆNH VIỆN EMCAS

🏠 14/27 Hoàng Dư Khương, Phường 12, Quận 10, TP.HCM

☎ 028 3868 1503 - 0933 18 66 56

✉ tapsan.emcas@gmail.com

📘 fb.com/EMCAS.Hospital

🌐 www.emcas.vn



EMCAS
— TRULY BEAUTY —

TỔNG BIÊN TẬP

PGS.TS.BS NGUYỄN ĐÌNH TÙNG

Giám đốc chuyên môn

P.TỔNG BIÊN TẬP

BSCKI. PHẠM XUÂN KHIÊM

Giám đốc bệnh viện

P.TỔNG BIÊN TẬP

Ths. BS ĐÌNH NGỌC QUỲNH NHƯ

Phó phòng đào tạo và NCKH

1. TS.BS TRẦN NGỌC PHƯƠNG THẢO T. viên
2. Ths. BS NGUYỄN HỮU TRUNG T. viên
3. Ths. BS NGUYỄN THỊ HỒNG VÂN T. viên
4. Ths. BS TRẦN KIM HÙNG T. viên
5. CN. NGUYỄN THỊ THIÊN KIM T. viên
6. CN. NGUYỄN CAO HUỲNH NHƯ T. viên
7. ĐDCKI NGUYỄN THỊ SEN T. viên
8. CN. TRẦN THỊ THU Thư ký
9. CN. NGUYỄN KIM AN Thư ký

THƯ KÝ BAN BIÊN TẬP

CN. TRẦN THỊ THU

BẢN TIN PHẪU THUẬT TẠO HÌNH THẨM MỸ
BỆNH VIỆN EMCAS
SỐ 01/2023

PHẦN I: CÁC BÀI NGHIÊN CỨU

PHẦN II. BÀI VIẾT TỔNG QUAN

PHẦN III. CÁC BÀI DỊCH

LỰA CHỌN TÚI ĐỘN BẰNG CÔNG NGHỆ MÔ PHỎNG HÌNH ẢNH VỚI CÔNG THỨC ĐÁNH GIÁ THỂ TÍCH NGỰC ĐIỀU CHỈNH

BS. Phạm Xuân Khiêm, BS. Nguyễn Đỗ An Nhiên

TÓM TẮT

Theo số liệu thống kê từ ASPS, nâng ngực hiện đang là một trong những phẫu thuật thẩm mỹ phổ biến nhất. Bên cạnh sự ra đời của các kỹ thuật cải tiến trong phẫu thuật tạo hình ngực, các bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ đang tiếp tục hoàn thiện các phương pháp để đạt đến sự hoàn hảo của phẫu thuật nâng ngực. Đánh giá thể tích ngực trước mổ bằng công nghệ Vectra 3D và áp dụng công thức đã được điều chỉnh, được xem là phương pháp quan trọng nhất để lựa chọn túi độn phù hợp quyết định sự thành công trong phẫu thuật và yếu tố hài lòng của khách hàng.

Mục tiêu: Áp dụng công thức đánh giá thể tích ngực điều chỉnh thông qua công nghệ Vectra 3D nhằm lựa chọn túi độn phù hợp cho khách hàng.

Vật liệu và Phương pháp: 30 khách hàng phẫu thuật nâng ngực lần đầu được đưa vào nghiên cứu. Các thông số bao gồm tuổi, chiều cao, cân nặng, thể tích ngực và túi ngực đã được ghi lại. Loại máy công nghệ hình ảnh Vectra 3D và túi ngực Motiva được lựa chọn áp dụng trong nghiên cứu.

Kết quả: Dữ liệu thu thập tương quan về mặt thống kê. Sử dụng công thức điều chỉnh để tính toán, phân tích, lựa chọn túi độn phù hợp với thể tích ngực của phụ nữ Châu Á.

Kết luận: Phương pháp của chúng tôi sử dụng công thức điều chỉnh dựa trên phép đo về thể tích ngực với công nghệ Vectra 3 D nhằm lựa chọn túi độn phù hợp trong phẫu thuật nâng ngực, bên cạnh đó công thức này còn cung cấp một tiêu chuẩn sơ bộ về thể tích ngực của phụ nữ Châu Á, điều này sẽ giúp cho các bác sĩ thẩm mỹ dễ dàng áp dụng trong lâm sàng.

Từ khóa: Công thức tính, túi độn, thể tích ngực

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở phụ nữ trưởng thành, bộ ngực nằm cân xứng giữa xương sườn 2 - 6 theo trục dọc và giữa bờ xương ức với đường nách giữa trên trục ngang. Trung bình, đường kính ngực đo được là 10-12 cm và dày 5-7 cm ở vùng trung tâm. Hình dạng bộ ngực có thể thay đổi nhưng thường có hình như cái nón ở phụ nữ chưa sinh đẻ và chầy xệ ở những

phụ nữ đã sinh đẻ [1]. Mục tiêu của các bác sĩ trong phẫu thuật là tạo ra hình dạng của bộ ngực một cách cân xứng và đạt tính thẩm mỹ. Với lý do này, phương pháp đo lường đã được điều chỉnh thông qua công nghệ Vectra 3 D nhằm đưa ra công thức cho phép tính toán một cách khách quan và chính xác thể tích bộ ngực.

Phép đo này rất có giá trị trong việc đánh giá trước phẫu thuật bao gồm xác định kích thước mô ngực trong trường hợp cần nâng và đánh giá mức độ cắt bỏ trong trường hợp thu nhỏ ngực. Hiện nay, bằng công nghệ mô phỏng hình ảnh 3D đã góp phần rất lớn trong việc xác định thể tích ngực. Tuy nhiên, các bác sĩ phẫu thuật cần tính toán thể tích lý tưởng của từng bộ ngực được phẫu thuật theo phép đo nhân trắc học của mỗi người, trước khi quyết định lựa chọn kích thước túi độn theo đề xuất của khách hàng hoặc quyết định cần tăng hay giảm các mô trong các trường hợp tương ứng để có bộ ngực hoàn hảo. Với các lý do trên, nghiên cứu này cố gắng trả lời câu hỏi: liệu có thể áp dụng công thức cải tiến nhằm đánh giá thể tích bộ ngực chính xác để giúp cho các bác sĩ thẩm mỹ lựa chọn đúng kích thước lý tưởng của túi độn tương ứng với số đo nhân trắc của từng người?

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

- 30 khách hàng nữ đồng ý tham gia nghiên cứu
- Phẫu thuật nâng ngực lần đầu

Địa điểm nghiên cứu:

Bệnh viện EMCAS

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2021

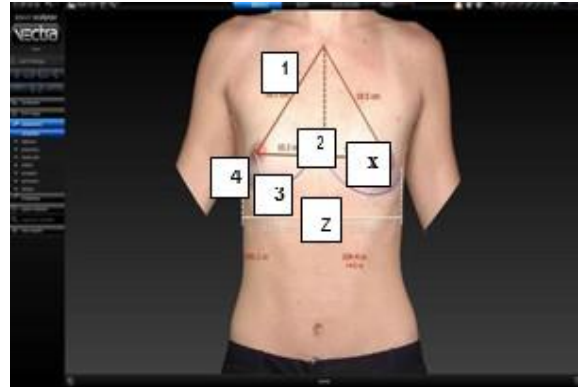
Phương tiện nghiên cứu

- Tuổi, cân nặng, chiều cao và vòng ngực của người tham gia được ghi lại.
- Kích thước bộ ngực được đo bằng máy công nghệ hình ảnh VECTRA ở vị trí thẳng đứng và nằm ngửa.

Các vị trí đo:

- (1) Từ hõm xương ức đến núm vú
- (2) Khoảng cách của 2 núm vú
- (3) Chu vi ngực
- (4) khoảng cách từ đường nách trước tới giới hạn trong của ngực.

Z 1,2 = Từ điểm giữa của lõm xương ức đến điểm giữa khoảng cách 2 núm vú – 0,6 cm (cả 2 bên) [Hình 1].



Công thức tính:

* x= Khoảng cách từ đường nách trước đến giới hạn trong của một bên ngực. (với khoảng cách khe giữa = 0,6 cm)

Lưu ý: Chừa 20% của khoảng cách từ đường nách trước tới giới hạn trong của ngực bao gồm 10% bên ngoài và 10% bên trong tại điểm z 1,2,

Tính đường kính túi độn = x * 0,8

Sau khi tính được đường kính, tra bảng để tìm thể tích túi dựa vào bảng sau.

Loại túi độn: Hiệu Motiva

Motiva Ergonomix™																
Chest Circumference (cm)	MINI				DEMI				FULL				CORSE			
	D _{100%}	D _{120%}	D _{140%}	V _{100%}	D _{100%}	D _{120%}	D _{140%}	V _{100%}	D _{100%}	D _{120%}	D _{140%}	V _{100%}	D _{100%}	D _{120%}	D _{140%}	V _{100%}
8.5	2.2	4.0	4.5	105	3.1	4.5	5.1	135	3.5	4.8	5.4	145	4.0	5.2	5.8	180
9	2.3	4.2	4.7	125	3.3	4.8	5.4	155	3.7	5.1	5.7	175	4.2	5.4	6.1	210
9.5	2.4	4.4	5.0	140	3.4	5.0	5.6	180	3.9	5.3	6.0	205	4.5	5.8	6.5	240
9.75	2.4	4.5	5.1	150	3.4	5.1	5.7	190	4.0	5.5	6.2	220	4.6	5.9	6.7	260
10	2.5	4.6	5.2	160	3.5	5.2	5.9	205	4.1	5.6	6.3	235	4.8	6.2	6.9	280
10.25	2.5	4.7	5.3	170	3.5	5.3	6.0	215	4.2	5.8	6.5	255	4.9	6.3	7.1	300
10.5	2.6	4.9	5.5	185	3.6	5.4	6.1	230	4.3	5.9	6.6	275	5.1	6.5	7.3	325
10.75	2.6	5.0	5.6	205	3.7	5.6	6.3	245	4.4	6.0	6.8	295	5.2	6.6	7.5	350
11	2.7	5.1	5.7	220	3.8	5.7	6.4	265	4.5	6.2	7.0	315	5.4	6.9	7.7	380
11.25	2.7	5.2	5.8	230	3.8	5.8	6.5	285	4.6	6.3	7.1	335	5.5	7.0	7.9	410
11.5	2.8	5.3	6.0	245	3.9	5.9	6.7	300	4.7	6.5	7.3	355	5.7	7.2	8.1	440
11.75	2.8	5.4	6.1	260	3.9	6.0	6.7	320	4.8	6.6	7.4	375	5.8	7.3	8.3	475
12	2.9	5.5	6.2	275	4.0	6.1	6.9	340	4.9	6.7	7.6	400	6.0	7.6	8.5	510
12.25	2.9	5.6	6.3	290	4.0	6.2	7.0	360	5.0	6.9	7.7	425	6.1	7.7	8.7	550
12.5	3.0	5.7	6.5	310	4.1	6.3	7.1	380	5.1	7.0	7.9	450	6.3	7.9	8.9	590
13	3.1	6.0	6.7	360	4.3	6.6	7.5	425	5.3	7.3	8.2	500	-	-	-	-
13.5	3.2	6.2	7.0	400	4.4	6.8	7.7	475	5.5	7.6	8.5	550	-	-	-	-
14	3.3	6.4	7.2	430	4.5	7.0	7.9	525	5.7	7.8	8.8	625	-	-	-	-
14.5	3.4	6.6	7.5	475	4.6	7.3	8.2	575	5.9	8.1	9.1	700	-	-	-	-
15	3.5	6.9	7.7	525	4.8	7.5	8.5	625	6.1	8.4	9.4	775	-	-	-	-

A=Base B=Projection C=Arc Length V=Volume *Approximate Arc Length measurements based on clinical model.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số có 30 khách hàng đồng ý tham gia nghiên cứu. Tại bảng 1 cho thấy các chỉ số nhân trắc như sau: tuổi nhỏ nhất là 20, lớn nhất 33 và tuổi trung bình là $25,5 \pm 3,6$, với chiều cao thấp nhất 150, cao nhất 170 và trung bình là $158,8 \pm 4,7$. Cân nặng thấp nhất 40, cao nhất 54, trung bình $48,6 \pm 3,7$

Bảng 1. Chỉ số nhân trắc

Biến số	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Tuổi	20	33	25,5	3,6
Chiều cao	150	170	158,8	4,7
Cân nặng	40	54	48,6	3,7

Tại bảng 2 cho thấy thể tích ngực nhỏ nhất là 12,8, lớn nhất là 15,3 và trung bình là $13,9 \pm 0,6$. Đối với thể tích túi độn thấp nhất là 230, cao nhất là 360 và trung bình là $284,8 \pm 37,1$.

Bảng 2. Thể tích ngực và thể tích túi độn

Biến số	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Thể tích ngực	12,8	15,3	13,9	0,6
Thể tích túi độn	230	360	284,8	37,1

Tại bảng 3: nhóm thể tích ngực từ 12,8 cm đến 13,5 cm, chỉ có 2 loại kích cỡ túi độn được chọn là 230 và 245. Tuy nhiên, từ nhóm 13,6 cm trở lên, đã có sự thay đổi về thể tích túi độn, khoảng cách ngắn hơn so với nhóm từ 13,5 cm trở xuống, nghĩa là cách nhau từ 0,1 đến 0,2 cm là đã thay đổi về kích cỡ túi độn.

Bảng 3. Thể tích ngực và thể tích túi độn

Thể tích ngực (cm)	Thể tích túi độn (cc)
Từ 12,8 đến 13,1	230
Từ 13,2 đến 13,5	245
Từ 13,6 đến 13,7	265
Từ 13,8 đến 14	285
Từ 14,2 đến 14,3	300
Từ 14,4 đến 14,6	320
Từ 14,9 đến 15,1	340
$\geq 15,2$	360

BÀN LUẬN

Nhiều tác giả trước đây đã cố gắng xác định thể tích ngực, Smith thực hiện phân tích thể tích bằng cách tạo khuôn thạch cao cho ngực của đối tượng và sau đó đo lượng cát cần thiết đã lấp đầy khuôn [5]. Bulstrode và cộng sự ước tính về thể tích ngực từ bốn kỹ thuật khác nhau như đúc nhựa nhiệt dẻo, chụp cộng hưởng từ, nguyên lý Archimedes và các phép đo nhân trắc [2]. Một số tác giả cho rằng đánh giá thể tích ngực là một tiêu chuẩn quan trọng trong phẫu thuật nâng ngực, đã có một số phương pháp khác nhau để đo lường. Tuy nhiên, độ chính xác về các phương pháp này không được công bố đầy đủ đã gây khó khăn cho việc thiết lập một tiêu chuẩn lâm sàng [3]. Để thực hiện nghiên cứu này, chúng tôi đã xem xét có hệ thống các tài liệu về các kỹ thuật khác nhau để đo thể tích ngực, công thức được áp dụng trong nghiên cứu dựa trên tiêu chuẩn vàng về cách tính thể tích ngực. Điểm giống nhau trong nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Mahmoud [4] là đo nửa thể tích ngực và tính khoảng cách từ đường nách trước đến giới hạn trong của một bên ngực, được thực hiện cả 2 tư thế đứng và nằm ngửa. Hệ số được sử dụng trong công thức của chúng tôi hoàn toàn là chính xác và đáng tin cậy cho tất cả các đánh giá về thể tích ngực.

KẾT LUẬN

Phương pháp của chúng tôi sử dụng công thức dựa trên phép đo về thể tích ngực nhằm lựa chọn túi độn phù hợp trong phẫu thuật nâng ngực, bên cạnh đó công thức này còn cung cấp một tiêu chuẩn sơ bộ về thể tích ngực của phụ nữ Châu Á, điều này sẽ giúp cho các bác sĩ thẩm mỹ dễ dàng áp dụng trong lâm sàng

Báo Cáo 2 Trường Hợp: Phẫu Thuật Lấy Silicone Lỏng Được Tiêm Vào Tuyến Vú và Đặt Túi Ngực Tức Thời Trên Bệnh Nhân Tiêm Silicone Lỏng Lâu Năm

Tác giả: PGS. TS. BS Nguyễn Đình Tùng, BSK1. Phạm Xuân Khiêm, TS.BS. Trần Ngọc Phương Thảo, BS. Trương Văn Phụng, BS. Dương Võ Công Bảo

TÓM TẮT

Tác giả báo cáo về hai trường hợp bệnh nhân tiêm silicone lỏng vào nhu mô tuyến vú, một bệnh nhân tiêm silicone cách đây hơn hai mươi năm, đã được phẫu thuật nhiều lần nhưng không lấy hết silicone, bệnh nhân thứ hai lần đầu tiên đến với bệnh viện chúng tôi mong muốn lấy silicone đã tiêm vào cách đây hơn mười năm. Cả hai bệnh nhân đều sờ thấy những khối u cục ở hai bên tuyến vú, chưa có các biến đổi trên lâm sàng tại vùng da sờ thấy các u cục silicone. Hình ảnh trên siêu âm và cộng hưởng từ MRI hiện tại cũng cho thấy có sự thâm nhiễm silicon tự do ở mô tuyến vú hai bên, đồng thời thâm nhiễm vào các cơ ngực, xuất hiện hạch viêm phản ứng ở vùng nách. Hướng điều trị hiện tại là phẫu thuật cắt bỏ mô tuyến vú thâm nhiễm silicone kết hợp với đặt túi nâng ngực tức thì để tạo thẩm mỹ cho bệnh nhân.

Từ khóa: Silicone lỏng, nâng ngực tự thân, đặt túi nâng ngực

GIỚI THIỆU

Phẫu thuật nâng ngực là một trong năm những phẫu thuật được thẩm mỹ được thực hiện nhiều nhất trên thế giới[4]. Các phẫu thuật viên có thể lựa chọn nâng ngực bằng đặt túi nâng ngực, nâng ngực tự thân bằng vật cơ hoặc tiêm các chất làm đầy như là mỡ tự thân hoặc các vật chất sinh học nhân tạo (Paraffin, Silicone, PAAG(*)...)[2]. Trong đó, silicone lỏng đã được sử dụng để tiêm vào mô mềm trong sáu thập kỷ qua. Những ngày đầu phát triển, silicone được biết đến là một chất trơ về mặt hóa học, không tính gây ung thư, dễ dàng tạo hình cho mô mềm và không tăng sinh vi khuẩn[18]. Tiêm silicone trực tiếp vào mô mềm tuyến vú để tạo hình hiện nay đang bị cấm sử dụng, tuy nhiên các biến chứng của việc tiêm silicone lỏng trong những năm trước đây vẫn thường được y văn báo cáo như nhiễm trùng, mẫn cảm, thuyên tắc mạch máu, thuyên tắc phổi[9],

phản ứng tạo u hạt, nốt, đổi màu da, thâm nhập silicone trong mô [11] và gần đây có một số báo cáo về sự liên quan của ung thư vú đến tiêm silicone lỏng [5, 7, 22, 23].

Silicone lỏng có thể được loại bỏ bằng phương pháp phẫu thuật và tuyến vú có thể được tạo hình lại bằng nâng ngực tự thân hoặc đặt túi nâng ngực trong một lần phẫu thuật. Trong bài báo cáo này, tác giả báo cáo 2 phụ nữ đã từng tiêm silicone lỏng, trong đó 1 bệnh nhân đã từng phẫu thuật lấy silicone trước đây, và một bệnh nhân lần đầu tiên thực hiện phẫu thuật lấy silicone. Chúng tôi sử dụng đường chữ T- ngực cho bệnh nhân đã có sẹo trước đó, bệnh nhân thứ hai qua đường nửa quầng vú để tăng hiệu quả bóc tách và giảm thiểu sẹo cho bệnh nhân. Sau khi lấy silicone lỏng cả 2 bệnh nhân đều được đặt túi nâng ngực tức thời.

(*)PAAG: Polyacrylamide hydrogel

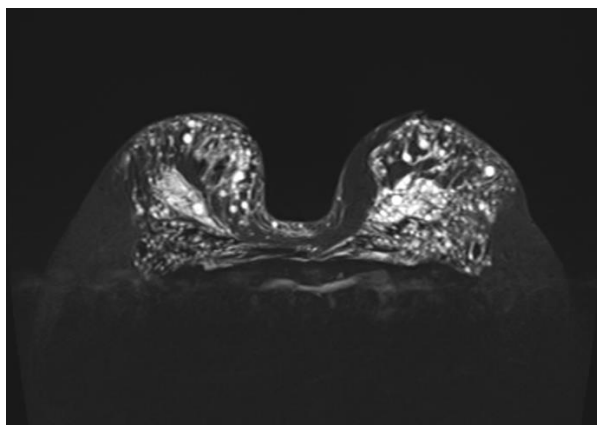
Trường hợp 1:

Bệnh nhân nữ, bốn mươi sáu tuổi, đến với bệnh viện chúng tôi vì nhiều khối u cục gây đau ở hai bên vú. Bệnh nhân từng tiêm silicone lỏng vào tuyến vú cách đây hai mươi hai năm, trong khoảng sáu năm trở lại đây, bệnh nhân từng trải qua ba cuộc phẫu thuật tại các bệnh viện khác để lấy bỏ silicone. Khi đến với Khoa phẫu thuật thẩm mỹ - Bệnh viện Tạo hình - Thẩm mỹ Emcas, qua thăm khám lâm sàng, chúng tôi ghi nhận có các khối u cục 2 bên tuyến vú bệnh nhân, nằm rải rác từ quầng vú đến mô tuyến vú ngoại

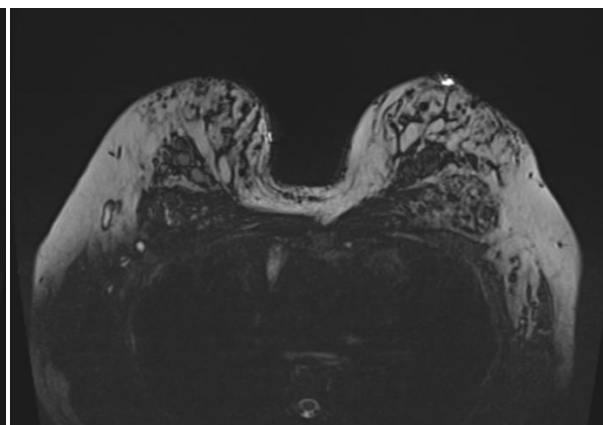


Hình 1. Bệnh nhân thứ nhất - hình ảnh trước phẫu thuật

vi, kích thước dao động từ vài milimet đến centimet, không di động, chưa ghi nhận sự biến đổi màu sắc da [Hình 1]. Qua thăm khám bên ngoài, sự thâm nhiễm silicone của bệnh nhân được xếp vào loại II theo phân loại của Ueno 1978 [8], chưa gây biến đổi hình thể bên ngoài của tuyến vú. Siêu âm hạn chế khảo sát được trên bệnh nhân này do sự cản âm của các cấu trúc của silicone tự do. Chúng tôi tiến hành khảo sát thêm bệnh nhân qua máy chụp cộng hưởng từ MRI 3.0 Tesla, ghi nhận được hình ảnh các nốt bất thường tín hiệu, bất tín hiệu cao trên các xung khử mỡ, và tín hiệu thấp trên các xung khử silicone - phù hợp với tính chất silicone. Các nốt phân bố với kích thước lớn nhỏ khác nhau, nằm rải rác hai tuyến vú và có sự thâm nhiễm vào các cơ ngực và hiện tượng viêm phản ứng ở các hạch vùng nách [Hình 2][Hình 3].



Hình 2. Hình ảnh cộng hưởng từ tuyến vú bệnh nhân trên xung khử mỡ, tăng xung silicone



Hình 3. Hình ảnh cộng hưởng từ tuyến vú bệnh nhân trên xung khử mỡ, khử silicone

Dựa vào bệnh sử, thăm khám và các công cụ chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán sơ bộ được đưa ra tại thời điểm hiện tại là thâm nhiễm silicone lan tỏa nhu mô tuyến vú hai bên. Trong bệnh cảnh bệnh nhân có khối u cục và bị đau mãn tính, việc tầm soát ung thư vú ở thời điểm hiện tại chưa thấy

bệnh nhân có khả năng diễn tiến đến ung thư. Chúng tôi tư vấn bệnh nhân thực hiện việc phẫu thuật tạo hình bằng túi ngực tự thân (vạt cơ thẳng bụng – TRAM flap(*)), tuy nhiên do muốn hạn chế các vùng phẫu thuật trên cơ thể và sớm phục hồi, bệnh nhân

quyết định chọn đặt túi nâng ngực. Chúng tôi tiến hành phẫu thuật cắt bỏ nhu mô tuyến vú hai bên bị nhiễm silicone, đường phẫu thuật được chọn là chữ T-ngược, do bệnh nhân đã từng phẫu thuật theo đường này. Chúng tôi giữ lại một số mạch máu ở cuống trên để bảo vệ đầu vú hai bên, kết hợp với tạo hình thẩm mỹ tức thời cho bệnh nhân bằng cách đặt túi nâng ngực bên trong khoang dưới cơ ngực lớn. Tuy nhiên, trong quá trình phẫu thuật, chúng tôi gặp rất nhiều hạt silicone lỏng [Hình 4], gây ra các phản ứng viêm tại chỗ, các cấu trúc của mô tuyến vú nhìn bằng mắt thường có thể thấy sự biến đổi rõ ràng về màu sắc và có sự cứng hơn các mô xung quanh. Sự vỡ ra của các hạt silicone trong lúc phẫu thuật làm giảm khả năng bóc tách triệt để của phẫu thuật viên, nhất là các vùng silicone thâm nhiễm vào cơ ngực lớn. Chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật bóc tách tối đa các silicone lỏng tự do và xâm lấn tối thiểu để bảo toàn việc tưới máu cho vùng mô da phía trên, lượng silicone và mô tuyến vú bóc tách được ở hai bên cũng gần tương đồng nhau [Hình 5]

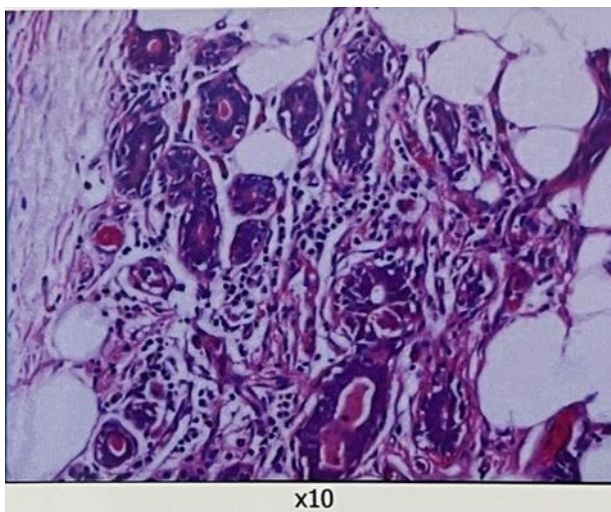


Hình 4. Các "không bào" silicone lỏng thâm nhiễm trong mô tuyến vú (Vị trí mũi tên đen)

Kết quả giải phẫu bệnh phần nhu mô tuyến vú cho kết quả sự tăng sinh thực bào của đại thực bào, lympho bào, bạch cầu trung tính vào silicone tự do, chưa thấy sự biến đổi ác tính trên mức độ vi thể [Hình 6].



Hình 5. Lượng silicone thâm nhiễm mô tuyến vú



Hình 6. Kết quả giải phẫu bệnh bệnh nhân thứ nhất nhuộm H&E với vật kính x10



Hình 6. Hình ảnh bệnh nhân thứ nhất sau phẫu thuật 1 tuần

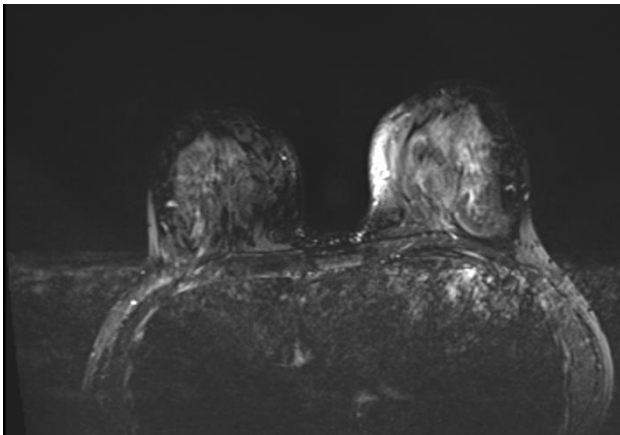
Sau cuộc phẫu thuật, bệnh nhân được theo dõi tại bệnh viện ba ngày và sau đó xuất viện, tình trạng bệnh nhân ổn định, không còn đau nhiều ở tuyến vú đồng thời không sờ thấy các khối u cục silicone dưới da.

Trường hợp 2:

Bệnh nhân nữ, ba mươi ba tuổi, tìm đến bệnh viện chúng tôi vì các khối u cục trong tuyến vú [Hình 8]. Bệnh nhân từng được tiêm silicone lỏng cách đây mười hai năm, lượng silicone lỏng tiêm vào mỗi bên theo lời bệnh nhân khoảng 200cc, được thực hiện tại một thẩm mỹ viện tại Malaysia với lời quảng cáo rằng là “colagen tự nhiên”. Qua thăm khám, chúng tôi cũng ghi nhận các u cục kích thước từ vài milimet đến centimet, rải rác hai bên tuyến vú, không đau, không di động, không gây biến đổi màu sắc da. Tương tự, qua thăm khám lâm sàng, chúng tôi xếp loại bệnh nhân vào mức độ II theo Ueno 1978[8]. Bệnh nhân được thực hiện các khảo sát về hình ảnh học như siêu âm và MRI, đồng thời đánh giá các nguy cơ về ung thư là chưa ghi nhận. Hình ảnh siêu âm hạn chế khảo sát do sự phân bố rải rác của silicone lỏng. Kết quả MRI ghi nhận các nốt bất thường tín hiệu, kích thước lớn nhất 10x14mm ở vú (T) và 11x12mm ở vú (P), bờ giới hạn rõ, bất tín hiệu thấp trên các xung khử silicone và tín hiệu cao trên các xung khử mỡ, tăng xung silicone [Hình 9][Hình 10].



Hình 7. Bệnh nhân thứ hai - Hình ảnh trước phẫu thuật



Hình 8. Hình ảnh cộng hưởng từ MRI trên xung khử mỡ, tăng xung silicone



Hình 9. Hình ảnh cộng hưởng từ MRI trên xung khử mỡ, khử silicone

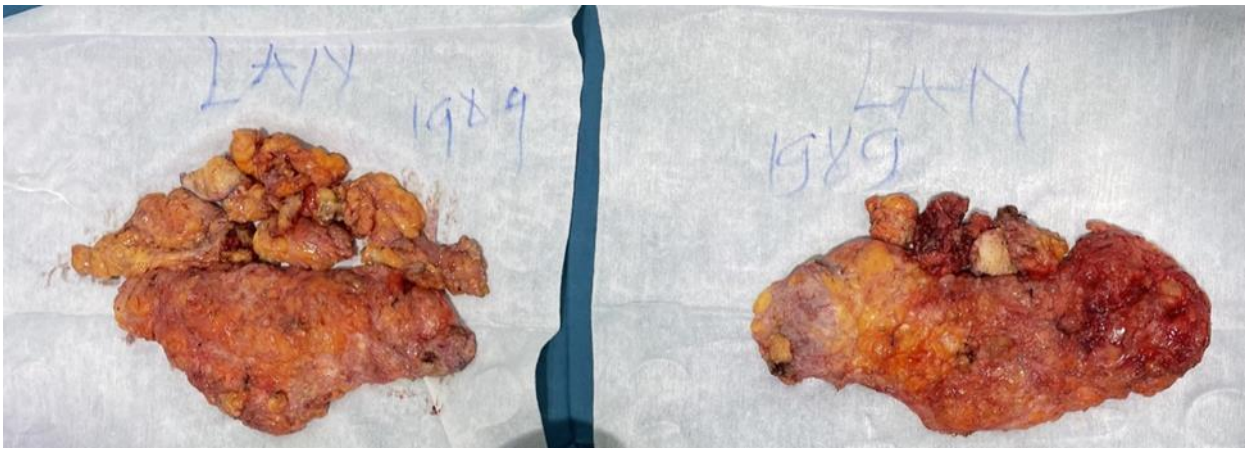
Dù đây là lần đầu tiên phẫu thuật lấy silicone, việc tạo hình tuyến vú sau khi lấy silicone cho bệnh nhân bằng nâng ngực tự thân bằng (vạt TRAM) sẽ tốt hơn, giúp giảm việc sử dụng các vật chất sinh học nhân tạo, tuy nhiên bệnh nhân còn trẻ, và mong muốn có con trong tương lai, nên bệnh nhân đã lựa chọn đặt túi nâng ngực để bảo toàn sự toàn vẹn các cơ vùng bụng và mong muốn có một kết quả phục hồi sớm nhất. Khác với trường hợp đầu,

chúng tôi tiến hành chọn đường phẫu thuật trên bệnh nhân qua đường nửa vàng trắng trên trong, giúp giảm thiểu sẹo và dễ dàng tiếp cận toàn bộ tuyến vú. Chúng tôi cắt bỏ phần lớn nhu mô tuyến vú [Hình 12], chúng tôi cũng gặp các nốt silicone [Hình 11], gây ra các phản ứng viêm và biến đổi cấu trúc mô tuyến vú tại chỗ, đồng thời vỡ ra thành dạng dịch lỏng khiến cho quá trình cắt nhu mô tuyến vú và bóc silicone bị cản trở

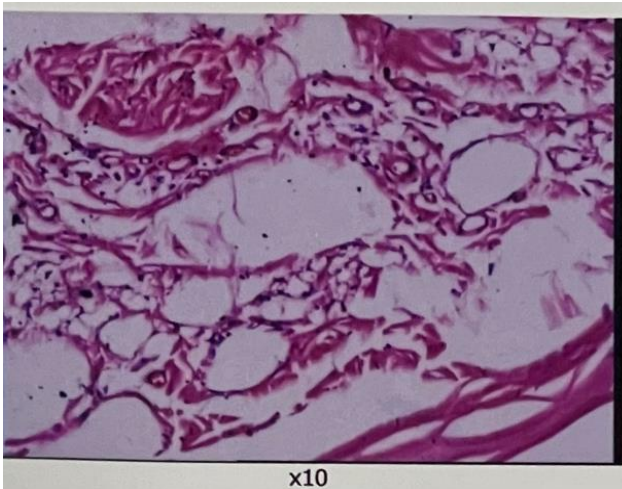
và có thể bỏ sót. Sau cuộc phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh cho thấy hình ảnh ăn các chất vô định hình của Bệnh nhân sau cuộc phẫu thuật bệnh nhân đã ổn định và tiếp tục nằm theo dõi tại bệnh viện chúng tôi hai ngày, sau đó bệnh nhân xuất viện. Hiện tại bệnh nhân không sờ thấy các khối u cục ở tuyến vú (Hình 13).



Hình 10. Các nốt silicone lỏng



Hình 11. Lượng nhu mô tuyến vú thâm nhiễm silicone được cắt bỏ



Hình 13. Kết quả giải phẫu bệnh bệnh nhân thứ hai nhuộm H&E với vật kính x10



Hình 12. Hình ảnh bệnh nhân thứ hai sau hai ngày phẫu thuật

BÀN LUẬN

Sử dụng các chất làm đầy sinh học để tạo hình thẩm mỹ tuyến vú là một vấn đề thường được tranh luận tại các hội nghị. Trong đó, Silicone được phân lập lần đầu tiên năm 1824 do nhà hóa học người Thụy Điển JoHann Berzelius, tuy nhiên ông chủ yếu quan tâm đến tính thuần khiết của silicone. Việc sử dụng silicone lỏng để tiêm vào mô mềm đã trở nên phổ biến trên toàn thế giới vào những năm 1940 [10], trước đó là sự phổ biến của Paraffin (1899-1914) và các loại vật chất sinh học khác (1914-1943)[2]. Ban đầu silicone được sử dụng ở dạng tinh khiết, nhưng các chất khác như dầu thực vật sau đó đã được thêm vào để tăng phản ứng của mô cục bộ và giảm sự di chuyển, đặc biệt khi áp dụng với khi tiêm silicone khối lượng lớn[27]. Các biến chứng về tiêm silicone lỏng đã được báo cáo nhiều hơn và FDA đã tuyên bố là bất hợp pháp từ năm 1970, từ năm 1991 silicone được liệt kê vào danh sách cấm sử dụng trong y khoa [10] ngoại trừ một số phẫu thuật liên quan đến võng mạc [6]. Tại Việt Nam, bộ Y tế đã cấm việc tiêm silicone lỏng trực tiếp vào mô mềm từ năm 1995. Tuy nhiên trên thực tế, silicone lỏng vẫn được sử dụng một cách không thường quy, trong việc cải thiện các đường nét thẩm mỹ của môi [1], mũi, cũng như các vết sẹo do mụn, với chi phí thấp nhất mà không trải qua phẫu thuật [26].

Các biến chứng liên quan đến tiêm silicone lỏng được báo cáo từ nhẹ đến nghiêm trọng, diễn ra sau khi tiêm silicone từ 8-10 năm (có thể kéo dài trong khoảng 6-36 năm) [10]. Các biến chứng nhỏ bao gồm các phản ứng tại chỗ tiêm như đau, ban đỏ, bầm máu và phù nề [10, 12]. Các biến chứng nghiêm trọng như hình thành u hạt, di chuyển vị trí silicone, nốt sần, tổn thương dạng nang, viêm mô tế bào mãn tính, viêm phổi, tắc mạch, liên quan đến ung thư và tử vong đã được báo cáo [2, 5, 9, 12-14, 16, 21-23].

Trên bệnh cả hai bệnh nhân của chúng tôi đã có hiện tượng thâm nhiễm của silicone lỏng tiêm vào, việc đánh giá qua cộng hưởng từ MRI giúp là một phương pháp hữu ích lúc này để đánh giá mức độ thâm nhiễm, đồng thời tạo điều kiện phân biệt được các khối u khác của vú và đánh giá di căn[24, 25]. Kết hợp thăm khám lâm sàng, các chỉ số cận lâm sàng, hình ảnh học và kết quả giải phẫu bệnh vùng mô tuyến vú sau khi được cắt bỏ, hiện tại chúng tôi chưa thấy khả năng diễn tiến tới ác tính trên bệnh nhân này. Trong một nghiên cứu trên 696 bệnh nhân tiêm silicone lỏng và các chất làm đầy khác vào tuyến vú, Ohtake đưa ra con số 4.2% bệnh nhân có ung thư, tuy nhiên không có bằng chứng rõ ràng của việc tiêm silicone làm tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư ở phụ nữ[19]. Tương tự, Uchida và cộng sự báo cáo trong 3930 ca phẫu thuật ung thư tuyến vú, chỉ có 8 (0.2%) ca ung thư vú có liên quan đến túi nâng ngực hay các vật chất sinh học nhân tạo để dùng cho mục đích nâng ngực [7]. Tuy nhiên, những thay đổi trong nhu mô tuyến vú gây ra bởi tiêm silicone lỏng sẽ gây khó khăn cho việc giải thích các dấu hiệu lâm sàng và trên chụp nhũ ảnh tuyến vú, do đó có thể làm giảm khả năng chẩn đoán sớm ung thư vú. [24]

Trong hai bệnh nhân của chúng tôi, ngoài việc xuất hiện các u cục gây đau hai bên vú mãn tính trên nền một bệnh sử tiêm silicone lỏng vào tuyến vú, dù trường hợp 1 đã được phẫu thuật lấy bỏ silicone trước đây nhiều lần, tuy nhiên sự bó sát có thể xuất hiện trong quá trình di chuyển và thâm nhiễm của silicone vào các mô khác. Khi silicone lỏng tồn tại lâu trong cơ thể, nhờ vào các quá trình viêm và tạo xơ[26], mô tuyến vú lành tính và vùng da bên ngoài của tuyến vú chưa biến dạng, chúng tôi phân thành độ II theo Ueno và cộng sự 1978 [8]. Trong một báo cáo một loạt trường hợp 28 bệnh nhân (tuổi trung bình 37 tuổi), có các biến chứng mức độ trung bình sau 9

năm phẫu thuật nâng ngực bằng việc tiêm silicone lỏng, Parson và cộng sự đã khuyến cáo phẫu thuật cắt bỏ nhu mô tuyến vú bảo tồn núm vú, tuy nhiên trong một số trường hợp silicone lỏng nhỏ, không có biến chứng, các tác giả đồng thuận rằng chỉ cần theo dõi đầy đủ, chưa cần thiết phải phẫu thuật [20]. Chính vì vậy, việc bỏ sót silicone ở mức độ nhỏ có thể đánh giá bằng hình ảnh cộng hưởng từ MRI sau khi phẫu thuật là cần thiết, để có được những phương hướng điều trị tiếp theo cần thiết cho bệnh nhân.

Chúng tôi lựa chọn đường quầng vú cho trường hợp lần đầu tiên lấy silicone, để có thể dễ dàng tiếp cận với toàn bộ nhu mô tuyến vú cũng như silicone thâm nhiễm trong nhu mô. Từ 2003 đến 2018, khi phẫu thuật trên 325 bệnh nhân, Bei Qian và cộng sự cũng lựa chọn đường quầng vú để tối đa hiệu quả trong việc loại bỏ PAAG cũng như các phần nhu mô tuyến vú bị thâm nhiễm[3]. Trong một nghiên cứu khác, Megumi sau khi phẫu thuật lấy bỏ phần silicone lỏng thâm nhiễm trong tuyến vú, tiến hành phẫu thuật đặt túi nâng ngực đường nách trên 14 bệnh nhân, tuy nhiên trong đó có 7 bệnh nhân có biến chứng hoại tử sớm vùng mô vú còn lại, yêu cầu lấy túi nâng

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo hai trường hợp bệnh nhân có cơn đau mãn tính do silicone gây ra sau khi tiêm silicone lỏng vào trực tiếp vào mô vú trước đây. Trường hợp này là một ví dụ điển hình về biến chứng lâu dài của silicone lỏng di chuyển trong nhu mô, gây đau và viêm mạn tính và các biến chứng khác có thể xảy ra. Ở Việt Nam, việc tiêm silicone lỏng đã hoàn toàn bị nghiêm cấm theo luật của Bộ y tế, tuy nhiên vì giá thành rẻ, nhiều người vẫn bất chấp thực hiện những thủ thuật này.

ngực ra và xử lý biến chứng[17]. Chính vì vậy, việc lựa chọn đường mổ dễ dàng tiếp cận vào vị trí silicone trong mô tuyến vú bị thâm nhiễm, đồng thời tránh các biến chứng sau cuộc phẫu thuật cần phải được cân nhắc theo từng bệnh nhân. Theo Parson và cộng sự, việc trì hoãn tái tạo thẩm mỹ bên ngoài của vú sau khi cắt bỏ tuyến vú do lo ngại về tình trạng chảy máu, tuy nhiên nếu khả năng sống của các mô được bảo tồn vẫn đạt yêu cầu, việc tái tạo thẩm mỹ bên ngoài tuyến vú có thể thực hiện trong 1 tuần kể từ khi phẫu thuật cắt bỏ vú[20]. Kim và các cộng sự đã báo cáo hai ca phẫu thuật lấy khối lượng sớm chất làm đầy được tiêm vào tuyến vú, các tác giả đã khuyến cáo việc sử dụng mỡ tự thân hoặc sử dụng các vật cơ tự thân, tuy nhiên tùy thuộc vào lượng cơ ngực và mô tuyến vú còn lại sau khi phẫu thuật, các phẫu thuật viên cần cân nhắc lựa chọn phương pháp tạo hình tuyến vú theo tùy mỗi bệnh nhân[15]. Đối với bệnh nhân của chúng tôi, để giảm nguy cơ bệnh nhân phải trải qua nhiều cuộc phẫu thuật, chúng tôi lựa chọn việc đặt túi nâng ngực tức thì ngay sau khi lấy silicone giúp bệnh nhân giảm việc phải trải qua nhiều cuộc phẫu thuật đồng thời sớm phục hồi.

Cắt bỏ tuyến vú và tái tạo tuyến vú đối với những trường hợp tiêm silicone lỏng được khuyến cáo bởi các chuyên gia trên thế giới. Tuy nhiên cần được thực hiện bởi các phẫu thuật viên về tuyến vú có kinh nghiệm vì silicone lỏng tự do xâm lấn và di chuyển bên trong mô mềm, thâm nhiễm ở những vị trí bóc tách khó, đồng thời cần bảo vệ các mô tuyến còn lại, bao gồm da, núm vú. Kết hợp cắt bỏ tuyến vú và đặt túi nâng ngực để tạo hình thẩm mỹ bên ngoài giúp bệnh nhân đồng thời đạt được sự an toàn về sức khỏe và tự tin bên ngoài.



LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK TRONG UNG THƯ VÚ: TỪ ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC ĐẾN ỨNG DỤNG TIỀN LÂM SÀNG VÀ LÂM SÀNG

NATURAL-KILLER CELLS THERAPY IN BREAST CANCER: FROM BASIC BIOLOGY TO PRECLINICAL AND CLINICAL APPLICATIONS

ThS.BS. Đinh Ngọc Quỳnh Như*, PGS.TS.BS. Nguyễn Đình Tùng*, Tạ Thị Hoài Thương*, Lý Thị Quỳnh Giao*, Lê Thu Uyên*, Đinh Ngọc Phương Uyên**, TS.BS. Trần Ngọc Phương Thảo*, BSCKI. Phạm Xuân Khiêm*

* Bệnh viện Phẫu thuật thẩm mỹ EMCAS

** Khoa Dược, Đại học Y dược TPHCM

Liên hệ: PGS.TS Nguyễn Đình Tùng, Email: ngdtung1@gmail.com, ĐT: 0913426510

I. TÓM TẮT:

Liệu pháp tế bào NK đã được đề cập đến từ lâu và ngày càng có nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng nhằm chứng minh tính hiệu quả và khả năng ứng dụng của tế bào NK trong các bệnh lý ung thư đặc biệt là ung thư giai đoạn cuối, trong đó có ung thư vú. Bài viết này đưa ra bức tranh toàn cảnh về đặc điểm sinh học và thay đổi của tế bào NK trong vi môi trường khối u (tumor microenvironment) cũng như tổng hợp các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng nổi bật có liên quan đến tế bào NK.

ABSTRACT:

NATURAL-KILLER CELLS THERAPY IN BREAST CANCER: FROM BASIC BIOLOGY TO PRECLINICAL AND CLINICAL APPLICATIONS

Natural-killer (NK) cells therapy has long been mentioned. Many preclinical and clinical trials have been performed to demonstrate the effectiveness and applicability of NK cells in enhancing the immune system and end-stage cancer treatment, including breast cancer. The article provides a comprehensive picture of the biological characteristics and changes of NK cell in tumor micro-environment as well as summarizes the outstanding studies related to NK cells therapy.

KEYWORDS: Natural killer cells, NK cells therapy, breast cancer, ung thư vú, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào NK

II. ĐẶC ĐIỂM CỦA TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN

Tế bào NK có vai trò quan trọng trong miễn dịch kháng virus, ngăn ngừa và kiểm soát sự phát triển và di căn của tế bào ung thư thông qua

cơ chế giám sát miễn dịch bằng cách xác định và loại bỏ các tế bào nhiễm bệnh hoặc bị biến đổi cấu trúc.

II.1. ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC CỦA TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN

Tế bào diệt tự nhiên (NK) là những tế bào lympho có hạt lớn (large granular lymphocytes) bắt nguồn từ tế bào dòng tạo máu (hematopoietic progenitor cells) tại tủy xương. Các tế bào NK thuộc nhóm tế bào lympho miễn dịch bẩm sinh, ý nghĩa sinh học nổi bật là khả năng gây độc tế bào mà không cần tiếp xúc trước

đó [1]. Tế bào NK phát hiện và tiêu diệt tế bào đích bằng cách phóng thích các hạt gây độc tế bào (granzymes và perforin) và thông qua con đường trung gian thụ thể gây chết tế bào như FasL/Fas [2]. Ngoài ra, tế bào NK còn đóng vai trò điều hòa miễn dịch bằng cách tiết ra các cytokine như RANTES và IFN- γ [3].

Đặc điểm xác định tế bào NK là sự vắng mặt của kháng nguyên CD3 và sự hiện diện của kháng nguyên CD56 trên bề mặt tế bào, ngoài ra còn có thể kể đến sự xuất hiện của thụ thể NKp46. Tế bào NK được phân biệt với các tế bào dạng lympho bẩm sinh (innate lymphoid cells – ILCs) bằng sự vắng mặt của dấu ấn c-kit. Trong khi đó ở chuột, tế bào NK được đặc trưng bởi các kháng nguyên bề mặt CD3- NK1.1+ hoặc CD3-CD49b+, ngoài ra còn có các Đặc điểm CD49a-Eomes+ NKp46+ [4, 5]. Tế bào NK được tìm thấy

ở trong máu ngoại vi (chiếm 5-15% lượng tế bào lympho) và trong các cơ quan lympho và non-lympho như gan, lách, phổi [6, 7]. Tế bào NK được chia thành 2 nhóm dựa vào đặc tính trong máu ngoại vi: (1) CD56bright CD16dim/- chiếm ưu thế về số lượng, là dạng ít trưởng thành hơn, thiên về khả năng tiết cytokines và (2) CD56dim CD16+ chỉ chiếm 15% trong tổng số tế bào NK lưu hành trong máu, là dạng trưởng thành hơn và có tác dụng gây độc tế bào.

II.2. THỤ THỂ TẾ BÀO NK VÀ HOẠT HÓA TẾ BÀO NK

Các thụ thể trên bề mặt tế bào NK được chia thành hai nhóm: thụ thể ức chế NK và thụ thể hoạt hóa NK. Thụ thể ức chế bao gồm các thụ thể giống lectin loại C (cụ thể là NKG2A) và các thụ thể KIRs. Các thụ thể này tương tác với các phối tử tương ứng là kháng nguyên bạch cầu người (HLA) hay còn được gọi phức hệ phù hợp tổ chức loại I (Major histocompatibility complex class I –

MHC-I). Từ đó, tín hiệu ức chế được truyền tới tế bào NK giúp kiểm soát hoạt động của tế bào. Các thụ thể hoạt hóa bao gồm các thụ thể KIRs, NKG2D, DNAM-1, các thụ thể gây độc tế bào tự nhiên (Natural cytotoxicity receptors – NCRs) như NKp46, NKp30, NKp44... Các thụ thể này tương tác với các protein tiếp hợp khác nhau để bắt đầu quá trình hoạt hóa tế bào.

Ligands

Thụ thể kích hoạt tế bào NK	
NKG2D	Protein A và B liên quan chuỗi MHC lớp I (MICA và MICB), proteins gắn UL16 (ULBP1-6)
DNAM1	Pp65, B7-H6, galectin-3, BAG6, hemagglutinin (HA) virus, heparan sulfate (HS) glycosaminoglycans (GAGs), domain DBL-1a của protein 1 màng hồng cầu Plasmodium falciparum
NKp30 (NCR2)	PDGF-Đ, 21spe-MLLS, PCNA, Syndecan-4, Nidogen-1, HA virus, HS GAGs
NKp46 (NCR1)	Yếu tố bề mặt P, HA virus, domain DBL-1a của protein 1 màng hồng cầu Plasmodium falciparum, vimentin
CD16 (FcγRIII)	Phần Fc của kháng thể IgG
Thụ thể ức chế tế bào NK	
CD94/NKG2A	HLA-E
KIR2DL1	HLA-C, nhóm 2
KIR2DL2/3	HLA-C, nhóm 1
KIR3DL1	HLA-Bw4
KIR3DL2	HLA-A3, A11

Bảng 1: Thụ thể kích thích và thụ thể ức chế của tế bào NK

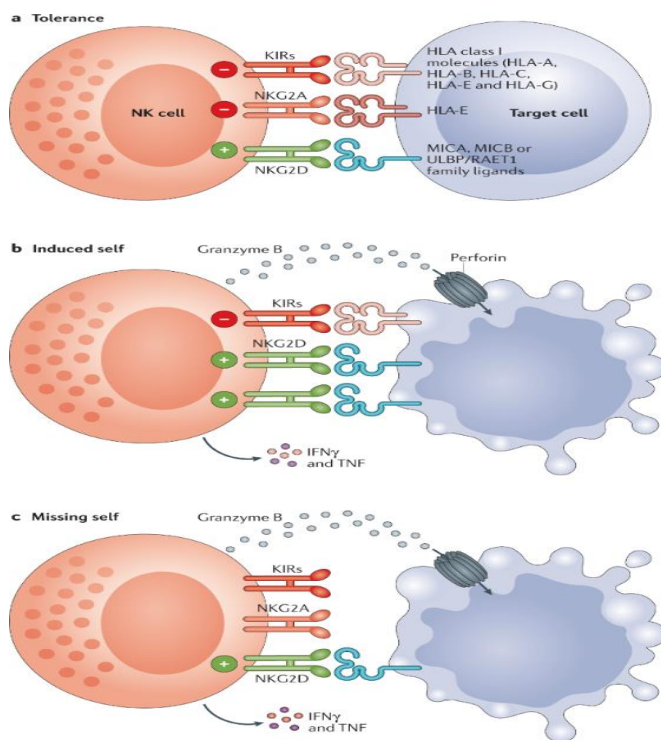
Tế bào NK có khả năng tự xác định và phân biệt tế bào khỏe mạnh và tế bào đích (tế bào ung thư, tế bào nhiễm virus...). Từ đó, các cơ chế hoạt hóa và/hoặc ức chế sẽ được điều chỉnh thích hợp để thực hiện đúng chức năng của mình. Đây được xem là một quá trình “cân bằng động” của tế bào

NK. Đối với các tế bào khỏe mạnh bình thường, biểu hiện của phối tử với thụ thể hoạt hóa tế bào NK bằng không hoặc ở mức tối thiểu cho phép ngăn cản quá trình tự gây độc tế bào. Bên cạnh đó còn có sự tương tác mạnh của các thụ thể ức chế với các phối tử HLA giúp ức chế quá trình hoạt

hóa tế bào. Nhờ cả hai cơ chế này mà tế bào khỏe mạnh vẫn được tồn tại.

Ngược lại, ở tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư... hay còn được gọi chung là các tế bào đích, mức độ biểu hiện giảm ở quá trình ức chế hoạt động tế bào NK (do thiếu hoặc giảm biểu hiện của MHC-D). Quá trình hoạt hóa tế bào cũng được đẩy mạnh giúp loại bỏ các tế bào đích thông qua cơ chế gây

độc tế bào hoặc sản xuất ra các tế bào tiền viêm. Bên cạnh đó, các thụ thể cytokin (IL 1R, IL 2R, IL 15R...) đóng vai trò quan trọng trong điều hòa tế bào NK thông qua cơ chế kiểm soát chéo hai chiều (bidirectional crosstalk) với các tế bào miễn dịch khác như tế bào B, tế bào đuôi gai (DC) và đại thực



Hình 1: Cơ chế hoạt động của các thụ thể kích thích và ức chế tế bào NK lên tế bào đích [10]

III. TẾ BÀO NK TRONG MÔI TRƯỜNG UNG THƯ

Sự hình thành và phát triển khối u là một quá trình phức tạp, bao gồm tương tác giữa khối u và mô xung quanh. Một khối u đang phát triển ảnh hưởng và bị ảnh hưởng bởi mô đệm của nó, bắt đầu hình thành mạch máu và tương tác với cả hệ thống miễn dịch thích nghi và bẩm sinh. Ý nghĩa lâm sàng của các tế bào lympho thâm nhiễm khối u (tumor-infiltrating lymphocytes - TILs) trong các bệnh ung thư khác nhau là vấn đề được nhiều nhà khoa học quan tâm. Tế bào T CD8⁺ gây độc (CTL) và tế bào NK là những tác nhân có nhiều khả năng nhất trong miễn dịch kháng u có hiệu quả. Ở người, trong khi các dấu hiệu tiên lượng tế

bào T được thiết lập rộng rãi, vai trò của các tế bào NK hoặc các tế bào tác động miễn dịch khác vẫn chưa được đánh giá cao. Chỉ gần đây người ta mới quan sát thấy sự giảm biểu hiện của các thụ thể kích hoạt NKG2D và DNAM1 của tế bào NK có liên quan đến sự tiến triển của khối u ở bệnh nhân ung thư vú. Các quan sát tương tự cũng được thực hiện đối với các loại khối u như bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính (Chronic lymphocytic leukaemia - CLL) và khối u mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal stromal tumours - GIST), cho thấy rằng sự gia tăng biểu hiện của Thụ thể gây độc tế bào tự nhiên (Natural Cytotoxicity

Receptors - NCRs) có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng kéo dài thời gian sống không tái phát khả năng sống sót của bệnh nhân.

Mặc dù các tế bào NK được kích hoạt và mở rộng có khả năng gây độc tế bào cao đối với các tế bào khối u ác tính, nhưng người ta vẫn biết rất ít về khả năng xâm nhập khối u (sự phân bố, tồn tại và di chuyển) của các tế bào NK trong cơ thể sống [15]. Các tế bào NK thường không được tìm thấy với số lượng lớn trong các u tân sinh ở người. Ngoài ra kiểu hình tế bào NK trong khối u có sự giảm biểu hiện của thụ thể kích hoạt tế bào NK và

TẾ BÀO NK TRONG UNG THƯ VÚ

Ở bệnh nhân ung thư vú, có 5 loại tế bào NK lưu hành khác nhau cũng được xác định: CD56low CD16+, CD56low CD16-, CD56high CD16-, CD56high CD16+ và CD56- CD16+[16]. Trong cả máu ngoại vi và tại vị trí các khối u xâm lấn đều cho thấy các nhóm CD56low CD16- và CD56high CD16- chiếm tỷ lệ cao hơn so với các nhóm khác. Cả hai nhóm này đều có đặc điểm chưa trưởng thành và ít chức năng gây độc tế bào. Nói chung, những quan sát này gợi ý rằng vi môi trường khối u vú ngăn chặn hoặc đảo ngược sự trưởng thành của tế bào NK, tạo điều kiện thuận lợi cho sự xuất hiện của các tế bào NK không gây độc tế bào (chưa trưởng thành).

Các yếu tố hòa tan liên quan đến khối u có thể là nguyên nhân gây ra những thay đổi về kiểu hình và chức năng của tế bào NK, các tế bào miễn dịch thường trú trong khối u như đại thực bào phân cực M2, MDSC, DC, Treg có thể ảnh hưởng lên hoạt tính tế bào NK bằng việc phóng thích các yếu tố hòa tan như IL-10, IDO, PGE2 hoặc qua cơ chế tiếp xúc trực tiếp Tuy trong dịch nổi của cả khối u rắn và huyết học đều tìm thấy lượng TGF- β 1, IL-10, IDO, PGE2 cao, nhưng tác động của những yếu tố hòa tan này lên tế bào NK chỉ mới được quan sát trên in vitro. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác của Mamessier và cộng sự thực hiện in

tăng biểu hiện thụ thể ức chế trong một số trường hợp. Không chỉ tế bào NK xâm nhập khối u biểu hiện kiểu hình khác hoặc giảm khả năng gây độc tế bào, mà điều này cũng được quan sát thấy ở tế bào NK trong máu ngoại vi. Mặc dù các cơ chế phân tử chịu trách nhiệm cho việc giảm biểu hiện thụ thể tế bào NK trong máu ngoại vi vẫn còn chưa được biết rõ, nhưng nồng độ cao các phối tử thụ thể hòa tan trong huyết thanh do tế bào khối u tiết ra có thể liên quan đến việc giảm điều hòa các thụ thể của tế bào NK và có thể góp phần làm giảm mức độ hoạt động của tế bào NK.

vivo trên bệnh nhân ung thư vú cho thấy sự giảm biểu hiện của các thụ thể kích hoạt NK (NKp30, NKp46, NKG2D, DNAM-1) hoặc phân tử gây độc tế bào (GZMB) và tăng mức độ của thụ thể ức chế NKG2A liên quan đến lượng TGF- β 1 và PGE2 trong dịch nổi khối u. Cụ thể, TGF- β 1 và PGE2 được chứng minh có mối tương quan nghịch với tế bào NK độc tế bào và tương quan thuận với biểu hiện thụ thể NKG2A, vì vậy các phân tử này rõ ràng có đóng góp vai trò trong cơ chế điều hòa .

Một nghiên cứu của Frazao, Alexandra và cs năm 2019 khảo sát về đặc điểm và mức độ hoạt động của tế bào NK trên bệnh nhân ung thư vú có hạch nách (di căn hoặc không di căn) khác so với người khỏe mạnh. Tế bào NK CD56high CD16+ chiếm ưu thế với đặc điểm biểu hiện cao thụ thể NKG2A. Thụ thể CD16, NKG2A và NKp46 xuất hiện tăng ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 3A. Mức độ hoạt động của tế bào NK được đánh giá bằng khả năng ly giải tế bào ung thư vú. Tế bào NK từ hạch của bệnh nhân ung thư vú được kích hoạt bằng cytokine có tác dụng ly giải các dòng tế bào ung thư vú nhiều hơn so với tế bào NK từ người khỏe mạnh.

IV. CÁC NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG CỦA LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK TRONG UNG THƯ VÚ

Nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng trên mô hình động vật đã được thử nghiệm và đem lại các kết quả khả quan.

Nghiên cứu của Mira và cs vào năm 2017 Tế bào tiêu diệt tự nhiên-NK tăng sinh ex vivo từ bệnh nhân ung thư vú và người hiến khỏe mạnh có khả năng gây độc tế bào cao chống lại các dòng tế bào ung thư vú và các khối u di căn. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột Xenograft và sử dụng phương pháp nuôi cấy tăng sinh tế bào NK ex vivo từ những người hiến tặng và bệnh nhân ung thư vú và kiểm tra các marker bề mặt. Thử nghiệm khả năng tế bào NK li giải dòng tế bào MDA-MB-231 (trong ung thư vú bộ ba âm tính) và dòng tế bào MDA-MB-453 (trong ung thư vú HER2 dương tính), khả năng ngăn chặn sự phát triển khối u in vivo với chuột xenograft, khả năng gây độc tế bào của các tế bào NK chống lại các khối u ung thư vú nguyên phát tự thân và dị ghép trong ống nghiệm. Kết quả cho thấy Tế bào NK được phân lập từ bệnh nhân ung thư vú hay người hiến khỏe mạnh đều có khả năng tăng sinh tương tự nhau về mặt kiểu hình. Tế bào NK tăng sinh ex-vivo có khả năng ly giải các dòng tế bào ung thư in vitro. Trong mô hình in vivo, tế bào NK ngăn chặn được sự hình thành và tiến triển của khối u và các tế bào NK từ bệnh nhân ung thư cho thấy mức độ gây độc tế bào in vitro cao chống lại các dòng tế bào ung thư vú và cả các tế bào khối u di căn.

Một nghiên cứu khác cũng được thực hiện năm 2017 của Tallerico và cộng sự về Tế bào NK kiểm soát ung thư vú và sự lây lan theo đường máu của tế bào gốc ung thư (CSC) trên mô hình chuột tạo khối u vú nguyên phát và di căn phổi. Tác giả tiêm và truyền tế bào NK, phân tích mô học phân tích hình ảnh đo kích thước khối u, xét nghiệm máu - phân tích Facs. Kết quả trong điều

kiện In vitro, các CSC ở vú người và chuột đều nhạy cảm với hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK. In vivo, CSC gây ra sự kích hoạt và tăng sinh tế bào NK tự thân, có tương quan với việc ức chế sự di căn lây lan của CSC. Vì vậy tế bào NK có thể được coi là một công cụ tiềm năng nhằm kiểm soát sự lây lan CSC trong cơ thể sống.

Nghiên cứu Đánh giá theo thời gian thực sự di chuyển và phân bố của tế bào NK tăng sinh ex vivo tại các vị trí khối u bằng hình ảnh quang học trong mô hình xenograft chuột ung thư vú bộ ba âm tính di căn được thực hiện năm 2018 trên mô hình chuột NSG bình thường và mang khối u. Tế bào NK tăng sinh ex vivo từ những donor khỏe mạnh được nhuộm bằng các fluorophores cận hồng ngoại ở các nồng độ khác nhau. Kết quả Ở chuột NSG không mang khối u tế bào NK đến phổi ngay sau khi tiêm di chuyển đến thận sau 4h trong khi ở chuột ung thư di căn rộng ở cả 2 phổi thì tế bào NK được sử dụng đã di chuyển đến phổi và các vị trí khối u trong vòng 30 phút sau khi tiêm, tín hiệu chiếm ưu thế tại vị trí khối u sau 1 giờ và duy trì ổn định sau 4 giờ.

Gần đây nhiều nghiên cứu phối hợp NK với các phương pháp điều trị khác (đa mô thức) điều trị ung thư vú di căn đã được thực hiện. Liệu pháp kết hợp tế bào NK và xạ trị cho thấy tác dụng trị liệu lâu dài và chống di căn trong mô hình ung thư vú bộ ba âm tính được Kim và cộng sự thực hiện năm 2020 trên chuột NSG. Tế bào NK từ chuột khỏe mạnh được nuôi cấy tăng sinh ex vivo. Tế bào MDA-MB-231 / Luc-GFP được cấy dưới da vào đùi của chuột NSG. Các động vật được chia thành 4 nhóm thí nghiệm: đối chứng, RT (xạ trị cục bộ), NK và RT + NK. Vào ngày thứ 17 sau khi cấy ghép khối u, các khối u từ các nhóm RT được chiếu xạ. Tế bào NK mở rộng ex vivo được tiêm tĩnh mạch hai lần, vào ngày 17 và

19. Các khối u nguyên phát và thứ phát được đánh giá bằng cách sử dụng hình ảnh phát quang sinh học dài hạn, và mô bệnh học được thực hiện trên các mẫu mô khối u đã cắt bỏ. Nghiên cứu cho thấy sự di chuyển lâu dài và sự xâm nhập của tế bào NK vào các vị trí khối u nguyên phát ở nhóm RT + NK cao hơn đáng kể so với nhóm chỉ điều trị bằng tế bào NK. Hơn nữa, di căn bạch huyết mạch và di căn gan và phổi đã bị ngăn chặn rất nhiều ở nhóm RT + NK, được chứng minh bằng hóa mô miễn dịch BLI và p53. Thời gian sống sót lâu dài của nhóm RT + NK cao hơn đáng kể so với nhóm RT hoặc NK.

V. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK TRONG UNG THƯ VÚ

Hiện nay, liệu pháp tế bào NK ứng dụng trong thử nghiệm lâm sàng vẫn còn rất hạn chế, và chủ yếu tập trung trên các bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc ung thư vú tái phát.

Một nghiên cứu pha II về liệu pháp tế bào tiêu diệt tự nhiên đồng loài để điều trị bệnh nhân ung thư vú và buồng trứng tái phát của Mellisa và cộng sự năm 2011. Bệnh nhân trải qua phác đồ giảm lympho bào: fludarabine, cyclophosphamide và có 7 bệnh nhân chiếu xạ toàn bộ cơ thể 200cGy (TBI)

Truyền tế bào NK của người hiến tặng khỏe mạnh, được ủ với IL-2. Liều trung bình $2,16 \times 10^7$ tế bào/kg, sau đó tiêm dưới da IL-2 3 lần/tuần x 6 lần sau khi truyền NK. Kết quả DNA của người hiến tặng được phát hiện 7 ngày sau khi truyền tế bào NK ở 9/13 (69%) bệnh nhân không mắc bệnh TBI và 6/7 (85%) có TBI. Tế bào điều hòa T (Treg) tăng lên ở ngày +14 so với trước khi hóa trị. Nồng độ IL-15 huyết thanh tăng sau phác đồ ức chế miễn dịch. Bệnh nhân dùng TBI có sự phục hồi huyết học chậm.

Nghiên cứu Tác động của xạ trị một phần so với xạ trị toàn bộ vú như một môi, cảm giác căng thẳng, chất lượng cuộc sống và hoạt động

Muxin Yu và cs năm 2020 thực hiện nghiên cứu Đốt vi sóng (microwave ablation-MWA) đối với ung thư vú nguyên phát ức chế sự tiến triển di căn ở chuột thông qua việc kích hoạt các tế bào diệt tự nhiên [25]. Khối u được xử lý bằng phương pháp MWA, sau đó được phân lập máu ngoại vi để phân tích và đánh giá mức độ hoạt động của tế bào NK đồng thời phân tích hóa mô miễn dịch mô phổi từ đó đánh giá mức độ ức chế di căn. MWA kích thích đại thực bào và sản xuất IL-15 từ đó kích hoạt phản ứng tế bào NK tự thân, như vậy có thể thấy tế bào NK góp phần ức chế sự tiến triển di căn

của tế bào tiêu diệt tự nhiên ở phụ nữ bị ung thư vú [27] năm 2012 cho thấy hoạt động của tế bào diệt tự nhiên cao hơn mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn đáng kể. Liang (2017) so sánh liệu pháp miễn dịch tế bào NK tự thân và dị ghép trên kết quả lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú tái phát [28]. Bệnh nhân điều trị bằng tế bào NK đồng loài và tự thân (từ bệnh nhân): truyền 4 lần (8-10 tỷ tế bào/lần) trong 3 tháng. Kết quả cho thấy liệu pháp tế bào NK đồng loài cho kết quả tốt hơn liệu pháp tế bào NK tự thân về việc cải thiện tác dụng chống khối u và tăng cường chức năng miễn dịch của bệnh nhân.

Nghiên cứu của Mariel thu nhận sinh thiết từ các mô khối u từ những bệnh nhân bị ung thư vú chưa qua điều trị. Thực hiện phân tích mô bệnh học và phơi nhiễm ex vivo với các liệu pháp hóa trị liệu chống ung thư. Nghiên cứu cho thấy sự giảm đáng kể biểu hiện gen của các thụ thể bề mặt tế bào liên quan đến tế bào NK trong các mẫu khối u kháng thuốc điều trị chống ung thư so với những mẫu khối u đáp ứng với quá trình điều trị, như vậy sự thâm nhập của tế bào NK vào mô khối u giảm có thể là một dấu hiệu dự báo cho sự thất bại của điều trị hóa trị liệu trong ung thư vú.

Một số thử nghiệm lâm sàng về Truyền tế bào NK với Trastuzumab cho bệnh nhân ung thư vú và dạ dày HER2+ (NCT02030561) hoặc Tế bào NK trong ung thư buồng trứng, ồng dẫn

VI. KẾT LUẬN

Hiệu quả của liệu pháp tế bào NK trong ung thư nói chung và ung thư vú nói riêng, dù đã được chứng minh trên một số nghiên cứu tiền lâm sàng nhưng tính ứng dụng trên các nghiên cứu lâm sàng vẫn còn là một vấn đề gây tranh cãi. Nhiều

trứng, phúc mạc và ung thư vú di căn (NCT01105650) cũng được thực hiện nhưng chưa công bố kết quả.

nghiên cứu vẫn đang tiếp tục được thực hiện nhằm hiện thực hóa vai trò và cải tiến nâng cao khả năng của tế bào NK trong việc điều trị bệnh lý ung thư. Đây hứa hẹn sẽ là một giải pháp miễn dịch được đề cập đến trong tương lai

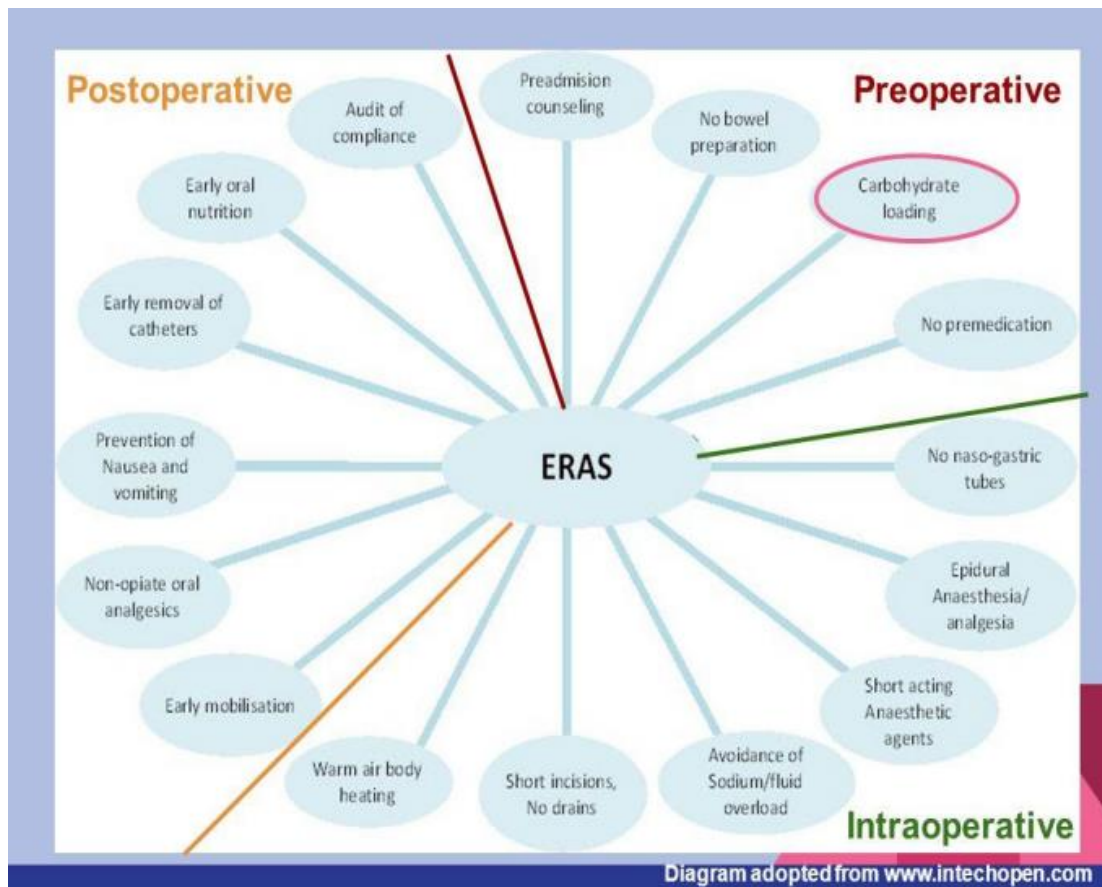
DỰ PHÒNG NÔN, BUỒN NÔN SAU MỔ (PONV) TẠI BỆNH VIỆN THẨM MỸ EMCAS

Tác giả: Ths.BS Nguyễn Thị Hồng Vân, Ths.BS Nguyễn Hữu Trung, Bs CKI Lê Quý Dũng, BS CKI Nguyễn Đình Hiền Khoa gây mê hồi sức

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nôn và buồn nôn sau mổ (*Postoperative Nausea and Vomiting – PONV*) luôn là một trong những mối quan tâm hàng đầu của các bác sĩ gây mê hồi sức và phẫu thuật viên đối với bệnh nhân sau mổ. *PONV* không chỉ ảnh hưởng trực tiếp đến sự thành công của ca phẫu thuật (gây bực vết mổ , tăng áp lực nội sọ ...) mà còn đe dọa đến tính mạng của người bệnh (mất điện giải, hút phải chất nôn từ dạ dày vào phổi, chảy máu...) . Ngoài ra *PONV* còn làm cho bệnh nhân có tâm lí nặng nề mệt mỏi, làm tăng thời gian nằm viện, do đó cũng làm tăng viện phí.

Dự phòng *PONV* chính là một nhiệm vụ quan trọng không thể thiếu trong quá trình gây mê phẫu thuật nói chung và phẫu thuật thẩm mỹ nói riêng. Đây cũng là khuyến cáo điều trị của chương trình *ERAS* (*Enhanced Recovery After Surgery- Tăng cường hồi phục sau phẫu thuật*) hiện đang rất phổ biến ở nhiều nước trên thế giới.



II. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY PONV:

Từ những năm 1990 đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ gây ra PONV ở người lớn đó là:

Bảng chứng	Các yếu tố nguy cơ
Tích cực	Giới tính nữ (B1) Có tiền sử PONV (B1) Không hút thuốc (B1) Người trẻ tuổi (B1) Sử dụng thuốc mê bay hơi, NO2 trong mổ (trên 1 giờ)(A1) Sử dụng Opoids sau phẫu thuật (A1) Thời gian gây mê (B1) Loại phẫu thuật (vùng đầu mặt, bụng, tiêu hóa, phụ khoa) (B1)
Xung đột	Phân loại ASA (B1) Chu kì kinh nguyệt (B1) Kinh nghiệm của bác sĩ gây mê (B1) Nhịn ăn trước phẫu thuật (A2)
Đã được chứng minh Hoặc mức độ phù hợp lâm sàng hạn chế	BMI (B1) Lo lắng (B1) Ống sonde dạ dày (A1) Đau nửa đầu (B1) Thở oxy (A1)

Trong đó mức độ bằng chứng được phân loại như sau:

Mức A: Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng báo cáo có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các can thiệp lâm sàng cho một kết quả lâm sàng cụ thể.

A1: Tài liệu chứa nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và các phát hiện tổng hợp được hỗ trợ bởi phân tích tổng hợp.

A2: Tài liệu có nhiều thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên nhưng số liệu nghiên cứu không đủ để thực hiện một phân tích tổng hợp khả thi cho mục đích của các hướng dẫn này.

A3:Tài liệu chứa một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên duy nhất.

Mức B: Thông tin từ các nghiên cứu quan sát cho phép suy luận các mối quan hệ có lợi hoặc có hại giữa các can thiệp lâm sàng.

B1: Tài liệu chứa các so sánh quan sát (ví dụ: nhóm thuần tập, thiết kế nghiên cứu bệnh chứng) về các can thiệp hoặc điều kiện lâm sàng và chỉ ra có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các can thiệp lâm sàng đối với một kết quả lâm sàng cụ thể.

B2: Tài liệu chứa các nghiên cứu quan sát không so sánh với các thống kê liên quan (ví dụ : rủi ro tương đối, tương quan) hoặc thống kê mô tả.

B3: Tài liệu chứa các báo cáo trường hợp.

Mức C: Các tài liệu không thể xác định có mối quan hệ có lợi hay có hại giữa các can thiệp lâm sàng và kết quả lâm sàng

C1: Phân tích tổng hợp không tìm thấy sự khác biệt ($p > 0,01$) giữa các nhóm hoặc điều kiện.

C2: Số liệu nghiên cứu không đủ để tiến hành phân tích tổng hợp và thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm hoặc tình trạng bệnh hoặc thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng báo cáo những phát hiện không nhất quán.

C3: Các nghiên cứu quan sát báo cáo những phát hiện không nhất quán hoặc không cho phép suy luận về các mối quan hệ có lợi hoặc

Mức D: không đủ bằng chứng.

Như vậy có thể thấy ở người lớn những nguy cơ cụ thể khiến cho PONV có thể xảy ra đó là: nữ giới, trẻ tuổi, không hút thuốc lá, có tiền sử PONV hoặc bị say tàu xe (bằng chứng B1). Ngoài ra một số loại phẫu thuật hay việc sử dụng Opioids sau mổ, sử dụng thuốc mê bay hơi và Neostigmin trong mổ, chu kỳ kinh nguyệt, nhịn ăn trước phẫu thuật... cũng có thể gây ra cho người bệnh PONV.

Hiện nay việc đánh giá nguy cơ PONV trên lâm sàng vẫn còn dựa trên **thang điểm rút gọn Apfel**. Thang điểm này đưa ra bốn câu hỏi :

1. Là bệnh nhân nữ?
2. Là người không hút thuốc?
3. Có tiền sử bị PONV và hoặc bị say tàu xe không?
4. Có sử dụng opioids sau phẫu thuật không?

Mỗi câu trả lời “có” sẽ được tính 1 điểm.

+/ Nếu có 0-1 nguy cơ thì khả năng xảy ra PONV ở mức thấp.

+/ Nếu có 2 yếu tố nguy cơ thì khả năng xảy ra PONV ở mức trung bình.

+/ Nếu có từ 3 yếu tố nguy cơ trở lên thì khả năng xảy ra PONV ở mức cao.

Nhưng cần lưu ý rằng, không có một thang điểm nào có thể dự báo chính xác nguy cơ PONV cho một bệnh nhân mà chỉ cho phép các bác sĩ ước tính được nguy cơ giữa các nhóm bệnh nhân để từ đó đưa ra chiến lược tối ưu nhất nhằm hạn chế tối đa xảy ra PONV.



Figure 2. Risk score for PONV in adults. Simplified risk score from Apfel et al¹⁴ to predict the patient's risk for PONV. 0, 1, 2, 3, and 4 risk factors correspond to PONV risks of approximately 10%, 20%, 40%, 60%, and 80%, respectively. PONV indicates postoperative nausea and vomiting. Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

QUẢN LÝ PONV Ở NGƯỜI LỚN:

YẾU TỐ RỦI RO	<ul style="list-style-type: none"> + Giới tính nữ + Tuổi trẻ + Không hút thuốc lá + Tiền sử PONV hoặc say tàu xe + Sử dụng Opioids sau mổ + Loại phẫu thuật
GIẢM THIỂU RỦI RO	<ul style="list-style-type: none"> + Giảm sử dụng thuốc mê bay hơi, NO₂ , Neostigmin liều cao trong mổ + Cân nhắc gây tê vùng + Giảm liều Opioids, nên giảm đau đa mô thức sau mổ.
PHÂN CẤP RỦI RO	<ul style="list-style-type: none"> + Không có yếu tố nguy cơ → Không hoặc sử dụng 1 liệu pháp + 1-2 yếu tố nguy cơ → Sử dụng 2 liệu pháp + >2 Yếu tố nguy cơ → Sử dụng 3-4 liệu pháp
LIỆU PHÁP DỰ PHÒNG	<ul style="list-style-type: none"> + Thuốc đối kháng thụ thể 5HT₃ - Thuốc mê Propofol + Thuốc Corticosteroid - Thuốc đối kháng thụ thể NK-1 + Thuốc đối kháng Dopamine- Châm cứu + Thuốc kháng Histamine- Thuốc kháng Cholinergic

MỘT SỐ THUỐC SỬ DỤNG TRONG DỰ PHÒNG PONV Ở NGƯỜI LỚN :

Thuốc	Liều	Bằng chứng	Thời gian
Dexamethasone	4-8mg IV	A1	Lúc khởi mê
Ondansetron	4-8 mg IV hoặc ODT	A1	Cuối cuộc mổ
Droperidol	0,625mg IV	A1	Cuối cuộc mổ
Methylprednisolone	40mg IV	A2	
Metoclopramide	10mgIV	A1	

MỘT SỐ LIỆU PHÁP KẾT HỢP THUỐC TRÊN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI LỚN:

5-HT ₃ receptor antagonists + dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> Ondansetron: (A1) Palonosetron: (A2) Ramosetron: (A2) Granisetron: (A3) Tropisetron: (A3)1; với methylprednisolone (A3)
5-HT ₃ kết hợp với một số thuốc khác	<ul style="list-style-type: none"> Ondansetron + haloperidol: (A3) Haloperidol + dexamethasone + ondansetron: (A3) Ondansetron + betahistine: (A2) Ramosetron + gabapentin: (A3) Midazolam + ramosetron: (A3) Ondansetron + droperidol: (A3) Granisetron + droperidol: (A3) Palonosetron + droperidol: (A3)

Một số cách kết hợp khác:

Dexamethasone + haloperidol: (A2)

Metoclopramide + dimenhydrinate: (A3)

Haloperidol + midazolam: (A2)

Propofol + dexamethasone: (A3)

Dexamethasone + dimenhydrinate:(A3)

Gabapentin + dexamethasone: (A3)

IV. THỰC TRẠNG PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN THẨM MỸ EMCAS:

Theo thống kê của phòng kế hoạch tổng hợp: từ 1/1/2021 đến 28/2/2022

-/ Tổng số bệnh nhân phẫu thuật: 327 ca trong đó nam: 8 ca (2,45%) nữ: 319 ca (97.55%)

-/ Các loại phẫu thuật phổ biến: Đặt túi ngực, hút mỡ bụng, tái tạo thành bụng(có hay không có rời rốn) ,nâng sống mũi, tiêm mỡ toàn mặt...

-/ Thời gian kéo dài trên 3 giờ: 206 ca (63%)

-/ Số bệnh nhân gây mê: 282 ca (89,24%) gây tê: 16 ca (4,89%) tiền mê + tê tại chỗ: 29 ca (8,87%)

Trong số các bệnh nhân gây mê thì 100% được duy trì mê bằng thuốc mê hô hấp (Sevoflurane).

-/ Số bệnh nhân sử dụng opioids ngày đầu sau mổ: trên 89,24%

-/ Số bệnh nhân dưới 40 tuổi : 242 ca (74%)trong đó dưới 30 tuổi : 99 ca (30,27%)

-/ Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất: 18 tuổi , lớn tuổi nhất là 71 tuổi

-/ Có nhiều bệnh nhân đã phẫu thuật nhiều lần, từng bị PONV, bị rối loạn tiền đình ..., và phần lớn đều rất lo lắng trước mổ.

Qua số liệu sơ bộ trên cho thấy một góc nhìn toàn cảnh bức tranh về thực trạng phẫu thuật hiện đang diễn ra tại bệnh viện thẩm mỹ EMCAS . Trong đó phần lớn là bệnh nhân nữ , trẻ tuổi, gây mê toàn thân có duy trì mê bằng thuốc mê hô hấp, các ca mổ kéo dài, được sử dụng Opioids để giảm đau sau mổ. Theo thang điểm Apfel, những phẫu thuật này nằm trong nhóm có nguy cơ PONV từ trung bình đến cao. Hơn nữa đây thuộc nhóm đối tượng nhạy cảm có yêu cầu cao về cả chuyên môn lẫn đòi hỏi sự thỏa mái về tâm sinh lí khi nằm viện. Cho nên để xảy ra PONV sẽ ảnh hưởng không nhỏ tới sự hài lòng của khách hàng đối với đội ngũ thực hiện ca mổ nói riêng và uy tín của bệnh viện nói chung. Vì vậy dự phòng PONV là qui trình bắt buộc phải làm đối với các ca mổ được thực hiện dưới gây mê toàn thân tại bệnh viện thẩm mỹ EMCAS với mục tiêu hạn chế tối đa không để PONV xảy ra.

QUI TRÌNH DỰ PHÒNG PONV TẠI BỆNH VIỆN THẨM MỸ EMCAS:

Bệnh nhân có từ 1 yếu tố nguy cơ trở xuống:

Ondansetron 8mg IV trước khi kết thúc phẫu thuật 30 phút

Bệnh nhân có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên:

Dexamethasone 4mg IV ngay sau khởi mê + Ondansetron 8mg IV trước khi phẫu thuật kết thúc 30 phút.

Trong trường hợp dự phòng thất bại:(giải cứu)

Metoclopramid 10 mg IV

KẾT LUẬN

PONV là một phiền nạn thường gặp sau phẫu thuật nhưng với sự phát triển không ngừng của y học thông qua các nghiên cứu đã cho những hiểu biết sâu sắc hơn về PONV . Đồng thời kết hợp với sự ra đời của các thuốc thế hệ sau ưu việt hơn đã giúp giảm đáng kể tỉ lệ PONV. Bệnh viện thẩm mỹ EMCAS không nằm ngoài dòng chảy tiến bộ ấy, cũng liên tục cập nhật các kiến thức mới tiên tiến để ngày càng hoàn thiện qui trình dự phòng PONV nhằm đem lại sự phục vụ tốt nhất cho khách hàng khi đến với bệnh viện.

MRI TÚI NGỰC CÓ CHIP VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN

HÌNH ẢNH CHẨN ĐOÁN

BS CKII. Nguyễn Minh Thom

CN. Nguyễn Thị Như Quỳnh

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, việc làm đẹp ngày càng phổ biến và không thể không nhắc đến nâng ngực nhưng một số người vẫn lo lắng về chất lượng túi ngực cũng như sự an toàn khi nâng ngực dẫn đến ngày càng có nhiều loại túi ngực hiện đại ra đời nhằm đáp ứng nhu cầu khách hàng, có thể nói loại được sử dụng nhiều hiện nay là túi ngực có gắn chip. Bên cạnh đó thì việc chụp MRI ví là một trong những kỹ thuật quan trọng để kiểm tra cũng như chẩn đoán tổn thương vú rất tốt. Bởi vậy mà nhiều người lo lắng rằng nếu sử dụng túi ngực có gắn chip thì có chụp MRI được không và con chip có ảnh hưởng gì không?

Một số ý kiến cho rằng túi ngực gắn chip được FDA công nhận là sản phẩm an toàn với con người, đã qua kiểm định và không gây tác dụng phụ khi vào cơ thể. Con chip trong túi ngực hiển thị dữ liệu về các thông tin: xuất xứ, thời gian sản xuất, nước phân phối, kích cỡ, bác sĩ thực hiện, thông tin khách hàng... Từ đó, bác sĩ dễ dàng theo dõi, áp dụng điều trị, hạn chế tối đa việc truy xuất dữ liệu.

Ngoài ra, đây chỉ là chip bảo vệ, không phải chip điện tử, không có chức năng định vị, xâm phạm quyền riêng tư cá nhân. Công nghệ đặt túi ngực ngày nay rất hiện đại, cấu trúc túi ổn định, kể cả khi dùng dao kéo thì túi vẫn giữ được nguyên trạng. Điều này có hạn chế là khi túi bị vỡ, bản thân khách hàng không cảm nhận được và ngực không bị biến dạng.

Vì vậy, nhiều bác sĩ thẩm mỹ khuyên sau khi phẫu thuật nâng ngực nên đi chụp X-quang tuyến vú và định kỳ 2 năm / lần. Hơn nữa, việc đặt chip không phải là chống chỉ định của chụp nhũ ảnh. Tuy nhiên, đây là kỹ thuật đặt túi ngực khá mới, ảnh hưởng của việc chụp cộng hưởng từ lên con chip vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Vậy nó có thực sự an toàn và có ảnh hưởng gì đến chất lượng hình ảnh chẩn đoán không? Chúng ta hãy cùng nhau đi tìm câu trả lời nào!

II. BÀN LUẬN

Đầu tiên chúng ta nói đến cấu tạo con chip được gắn trong túi ngực.

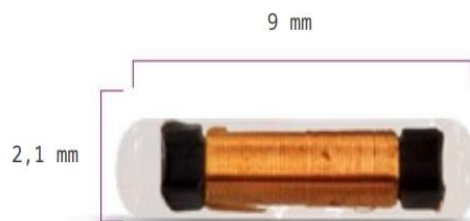
Nó bao gồm một vi truyền dẫn tần số vô tuyến thụ động được nhúng vào thiết bị cấy ghép trong quá trình sản xuất. Nó nằm gần khu vực miếng dán của mô cấy và được giữ cố định bằng gel silicon liên kết chéo và sử dụng sóng vô tuyến để cung cấp số sê-ri điện tử (ESN) có thể được lấy ra bên ngoài từ đầu đọc cầm tay. Số sê-ri này có thể được sử dụng để xác định thông tin cần thiết của bộ cấy, bao gồm số sê-ri, tên nhà sản xuất, ngày sản xuất, kiểu dáng và khối lượng bộ cấy



Hình ảnh túi ngực có gắn chip

Các thành phần của bộ cấy là:

- Một bộ nhớ có thể đọc được.
- Một ăng-ten siêu nhỏ bằng kim loại nhận tín hiệu đầu đọc và truyền thông tin cụ thể.
- Một lõi ferit để tăng cường khoảng cách truyền dữ liệu.
- Một viên nang thủy tinh tương thích sinh học kín.



Hình ảnh bộ cấy

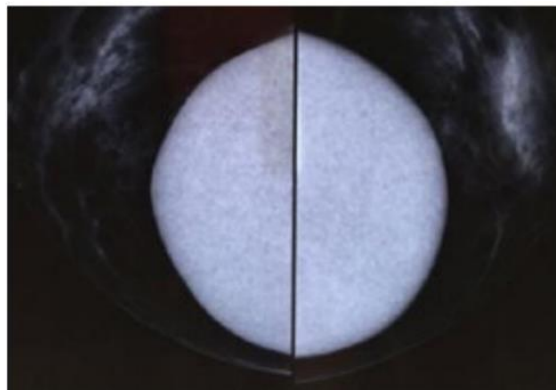
Nó hoàn toàn có thể theo dõi và đảm bảo nhận dạng nhanh chóng không có lỗi bằng đầu đọc cầm tay. Công nghệ này có thể cung cấp sự tin tưởng cho bệnh nhân rằng việc cấy ghép của họ có thể nhận dạng được bất cứ lúc nào, bất kể tình trạng có sẵn của thẻ ID bệnh nhân hoặc hồ sơ bệnh sử hay không. Từ đó, bệnh nhân được hưởng lợi từ việc xác minh chính xác 100% túi ngực theo thời gian thông qua quy trình không xâm lấn và miễn phí. Ngay sau khi phẫu thuật, bệnh nhân có thể xác minh kỹ lưỡng rằng họ đã nhận được thiết bị cấy ghép mà họ đã chọn trước khi làm thủ thuật, bao gồm nhãn hiệu, kiểu máy, kích thước, khối lượng và tính xác thực của thiết bị

Như chúng ta đã biết, chụp nhũ ảnh và siêu âm là những bước đầu tiên tiêu chuẩn trong quá trình chẩn đoán. Hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) cũng là một phương thức hình ảnh có lợi để xác định đặc tính của mô cấy ghép ngực vì độ tương phản và độ phân giải không gian cao giữa mô cấy và mô mềm và không có bức xạ ion hóa. MRI cung cấp một cách đáng tin cậy để đánh giá tính toàn vẹn của mô cấy và có độ nhạy cao để phát hiện cả vỡ trong và ngoài bao.

Khi sử dụng MRI, một khoảng trống hình ảnh nhỏ (được gọi là “xảo ảnh”) được tạo ra

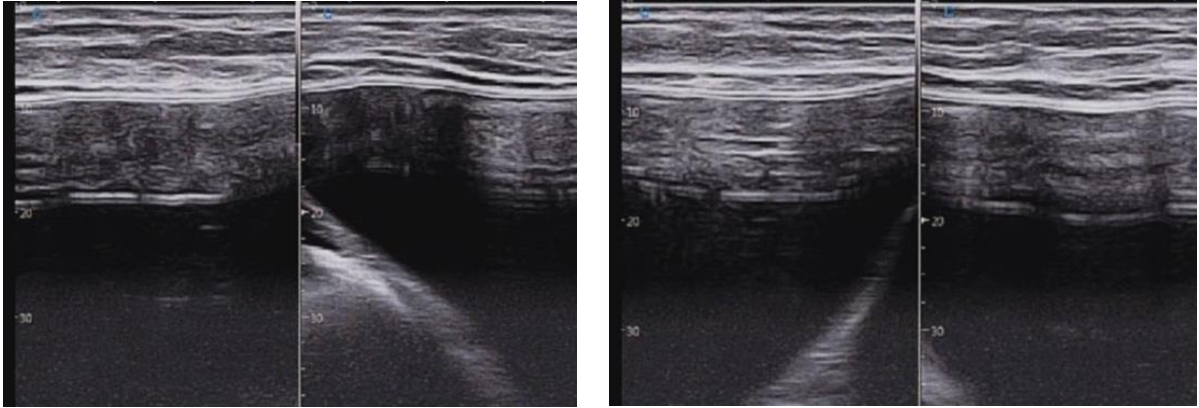
bởi sự hiện diện của bộ thu hồi nhỏ trong con chip. Đây là một hiệu ứng đã biết có thể được quản lý bằng sự kết hợp của chuyên môn X quang trong hình ảnh vú và các kỹ thuật hình ảnh bổ sung (chẳng hạn như chụp nhũ ảnh hoặc siêu âm) được khuyến nghị để bổ sung cho hình ảnh của vùng bị ảnh hưởng bởi xảo ảnh.

Khoảng trống hình ảnh hoặc xảo ảnh là một phát hiện phổ biến khi có các thiết bị y tế cấy ghép 10-13 RFID được sử dụng trong con chip đã được xác định là không gây ra bất kỳ khoảng trống hình ảnh hoặc hiện vật nào với hình ảnh X-quang hoặc siêu âm.



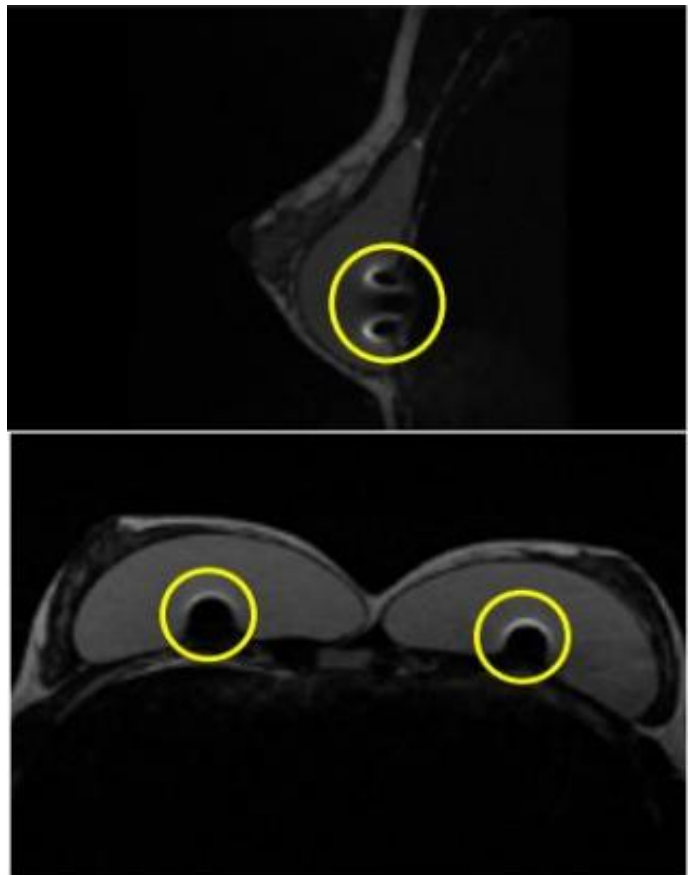
Hình ảnh chụp nhũ ảnh ngực có đặt túi ngực có gắn chip

Hình ảnh siêu âm vú có đặt túi ngực có gắn chip



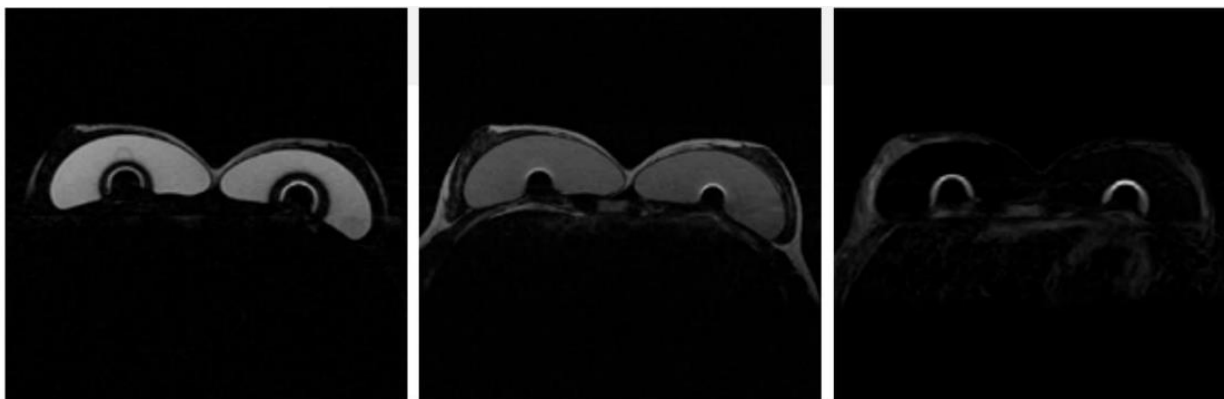
Tuy nhiên, nó sẽ tạo ra một ảo ảnh nhỏ khi được sử dụng với MRI. Đã có một loạt các chiến lược cụ thể được phát triển để duy trì tính hiệu quả và an toàn khi thực hiện

(Hình ảnh MRI vú có đặt túi ngực có gắn chip)



Nghiên cứu MRI bao gồm nhiều hình ảnh được ghi lại còn được gọi là chuỗi. Trình tự “silicone chọn lọc” có trong nhiều phần mềm MRI của các nhà cung cấp thường được sử dụng để đánh giá tính toàn vẹn của mô cấy ngực vì khả năng tăng cường tín hiệu silicone cụ thể của nó. Tuy nhiên, nó cũng sẽ tạo ra hình ảnh khoảng trống lớn hơn

hoặc ảo ảnh liên quan đến phản hồi vi mô có cường độ cao hơn. Do đó, để giảm thiểu sự biến dạng hình ảnh gây ra này, bạn nên sử dụng các chuỗi xung điển hình không có sự loại bỏ chất béo, chẳng hạn như T1- hoặc T2- weighted Turbo Spin Echo.



So sánh trình tự “chỉ silicone” theo mặt phẳng cắt ngang, T2-weighted và T2 SPIR (trước bão hòa quang phổ với phục hồi đảo ngược) cho thấy xảo ảnh liên quan đến con chip.

Tầm soát ung thư vú được sử dụng để xác định những phụ nữ bị ung thư không có triệu chứng, để cho phép họ trải qua các phương pháp điều trị ít xâm lấn hơn dẫn đến kết quả tốt hơn, lý tưởng là ở giai đoạn sớm trước khi ung thư tiến triển. Hướng dẫn về những người nên khám sàng lọc ung thư vú khác nhau ở các quốc gia và giữa các quốc gia. Các phương thức tầm soát ung thư vú bao gồm khám vú lâm sàng và thực thể cũng như chụp quang tuyến vú hoặc siêu âm vú. Bộ cấy có thể nhìn thấy bên trong khối cấy ghép do khả năng hồi âm tốt của nó. Ngoài việc làm cho sự hiện diện của nó hiển nhiên bên trong thiết bị cấy ghép, microtransponder sẽ không can thiệp theo bất kỳ cách nào trong quá trình kiểm tra, kết quả của nó hoặc chẩn đoán hậu quả. Nghiên cứu MRI bao gồm nhiều chuỗi hình ảnh còn được gọi là chuỗi. Những cải tiến liên tục trong công nghệ hình ảnh đã nâng cao độ nhạy phát hiện và chẩn đoán ung thư vú. Mỗi phương thức hữu ích nhất khi được sử dụng theo các đặc điểm riêng biệt như tuổi tác, nhóm nguy cơ và mật độ vú. Các phương thức tầm soát ung thư vú bao gồm khám vú lâm sàng và thực thể cũng như chụp quang tuyến vú hoặc siêu âm vú. Những cải tiến liên tục trong Kiểm tra bổ sung bổ sung bằng MRI vú với thuốc cản quang có thể được xem xét cho các nhóm dân số có nguy cơ cao đặc biệt. MRI có những điểm

công nghệ hình ảnh đã nâng cao độ nhạy phát hiện và chẩn đoán ung thư vú. Mỗi phương thức hữu ích nhất khi được sử dụng theo các đặc điểm riêng biệt như tuổi tác, nhóm nguy cơ và mật độ vú.

Chụp nhũ ảnh tầm soát cho phụ nữ có nguy cơ ung thư vú trung bình giúp phát hiện sớm ung thư vú và giảm tỷ lệ tử vong. Trong các biến thể 2-D hoặc 3-D (tổng hợp), mô cấy ngực bằng gel silicon có thể nhìn thấy trong các hình ảnh kết quả. Các bác sĩ X quang chụp thêm hình ảnh của vú bằng kỹ thuật dịch chuyển mô cấy để đánh giá mô vú tốt hơn. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng siêu âm có thể phát hiện ung thư vú ẩn trên tuyến vú ở phụ nữ có mô vú dày. Trong những trường hợp này, sự kết hợp giữa siêu âm và chụp nhũ ảnh vẫn có thể xác định được phần lớn ung thư khi chúng âm tính. Microtransponder có thể nhìn thấy bên trong khối cấy ghép do khả năng hồi âm tốt của nó. Ngoài việc làm cho sự hiện diện của nó hiển nhiên bên trong thiết bị cấy ghép, microtransponder sẽ không can thiệp theo bất kỳ cách nào trong quá trình kiểm tra, kết quả của nó hoặc chẩn đoán hậu quả. Phụ nữ được điều trị ung thư vú có nguy cơ phát triển ung thư vú thứ hai, chẳng hạn như khối u tái phát ở vú bên hoặc ung thư mới phát triển ở vú bên. Một cách tiếp cận khác cũng được khuyến nghị cho những phụ nữ có nguy cơ ung thư vú cao hơn, bao gồm những người có tiền sử cá nhân của bệnh ung thư vú. mạnh vượt trội so với các phương thức hình ảnh khác mặc dù giá thành cao hơn. MRI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc mô tả các bất

thường tinh tế. Sử dụng các chuỗi xung khác nhau, MRI có thể phân biệt giữa nước, chất béo, cơ và vật liệu cấy ghép với độ phân giải không gian và mô mềm cao. Điều này rất hữu ích trong việc lập kế hoạch trước phẫu thuật, chẳng hạn như khi loại bỏ mô cấy, nơi MRI có thể mô tả sự hiện diện và mức độ của các biến chứng liên quan đến mô cấy. Nó cũng hữu ích trong việc đánh giá bệnh ác tính đã biết hoặc nghi ngờ. Nó không có bức xạ ion hóa là một lợi thế khác.

Chụp X-quang tuyến vú và chụp cộng hưởng từ tầm soát hàng năm bắt đầu từ 30 tuổi được khuyến khích cho những phụ nữ có đột biến BRCA đã biết, những phụ nữ chưa được kiểm tra nhưng có họ hàng cấp một bị đột biến BRCA hoặc

những phụ nữ có khoảng 20% đến 25% hoặc cao hơn nguy cơ ung thư vú dựa trên ung thư vú chuyên biệt các mô hình ước tính rủi ro.

Cơ sở Labs® khuyến nghị sử dụng các giao thức MRI thông thường để nghiên cứu tính toàn vẹn của mô cấy và mô vú xung quanh, bắt chước sự xuất hiện của các hiện vật hình ảnh do sự khác biệt về độ nhạy từ giữa các chất. Mặc dù không thể loại bỏ hoàn toàn những điều này, nhưng chúng có thể được giảm thiểu bằng cách chọn kết hợp trình tự các chuỗi xung và các thông số cụ thể. Một số kỹ thuật thường được sử dụng để giảm mức độ nghiêm trọng của các xáo ảnh nhạy cảm với kim loại, bao gồm các cách đơn giản như tăng dải băng tần, mã hóa tần số (BW).

Các chiến lược giảm xáo ảnh trong MRI bao gồm:

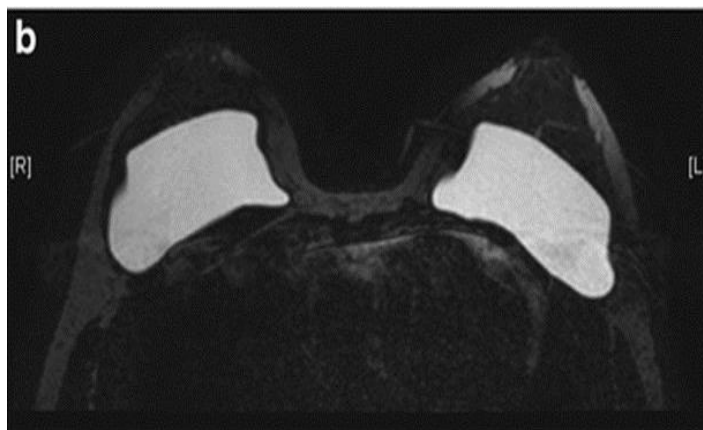
Kết hợp chuỗi xung thường quy và chuỗi xung chụp silicon:

Localizer

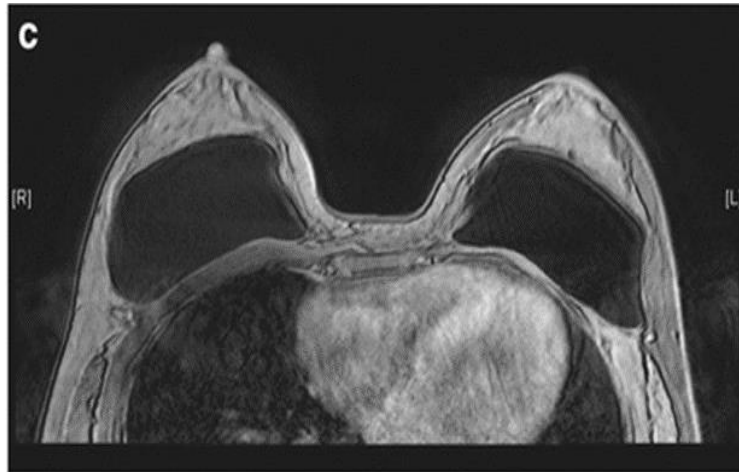
1. T2 tse Axial
2. T2 Tirm Axial
3. T1 tse Axial
4. DWI Axial
5. T1 FI3d 2slab Sag views

Contrast

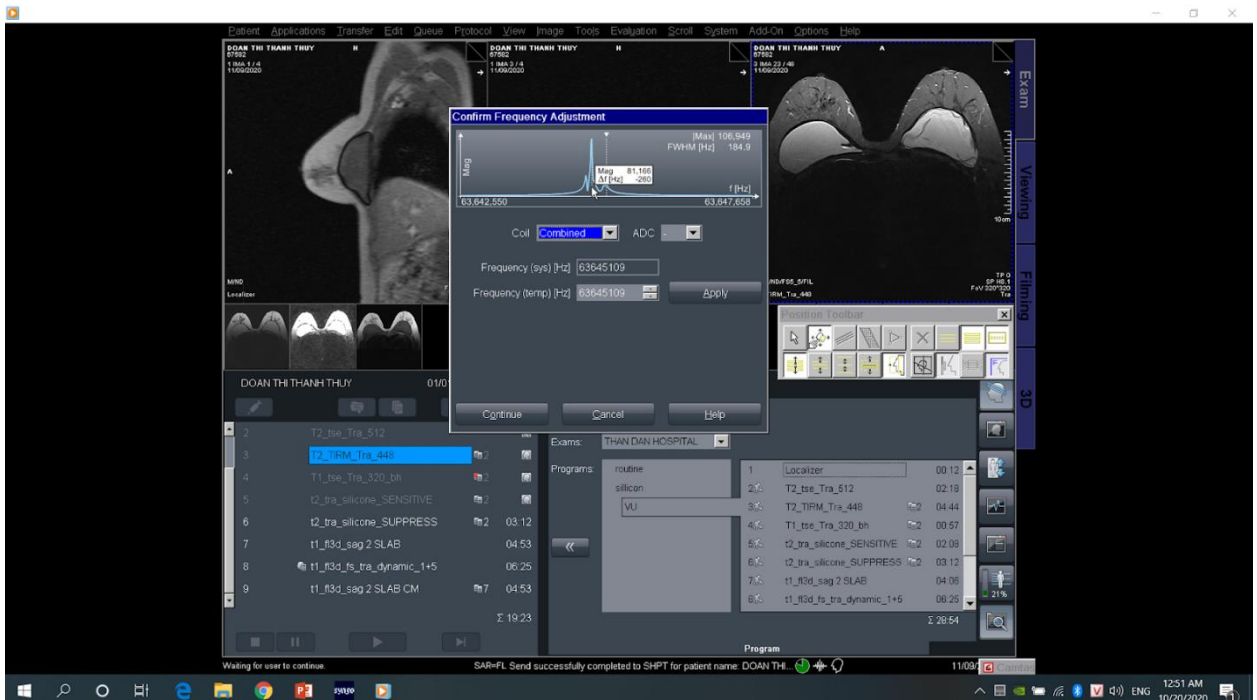
6. T1 FI3d dynamic 1Pre 5Post CM
7. T1 FI3d 2slab Sag views CM
8. Axial T1 Vibe FS CM
9. Coronal T1 Vibe FS CM
10. Axial T2W silicone sensitive



11. Axial T2W silicone Suppress



- ▶ Lựa chọn kết hợp các chuỗi xung một cách phù hợp.
- ▶ Giảm độ dày lát cắt xuống 1 hoặc 2 mm.
- ▶ Tăng dải băng tần máy thu (dải tần số thu được trên mỗi pixel) các mô hình ước tính rủi ro.
- ▶ Lựa chọn chuỗi xung một cách thông minh, áp dụng phần mềm nâng cao giảm hiện tượng nhiễu ảnh nếu có (tùy thuộc vào nhà cung cấp máy MRI).
- ▶ Khi có thể, sử dụng các chuỗi xung phục hồi đảo ngược (phục hồi đảo ngược TI ngắn, hoặc STIR) để ức chế chất béo.
- ▶ Sử dụng chuỗi xung GRE hoặc GRE nhanh để chụp MRI tăng cường độ tương phản với gadolinium khi tầm soát ung thư vú.



Các hiện vật kỹ thuật diễn ra thường xuyên và cũng đã được mô tả cho các thiết bị khác như kẹp mô vú phẫu thuật và sinh thiết. Điều bắt buộc là hình ảnh, bất kể phương pháp được sử dụng phải được đánh giá bởi một bác sĩ X quang có trình độ chuyên môn đáng kể về hình ảnh vú. Hơn nữa,

bác sĩ X quang có thể sử dụng nhiều phương thức hình ảnh để bổ sung và đạt được đánh giá thỏa đáng về vùng vú, đảm bảo việc sử dụng thích hợp các nguồn lực sẵn có như được trình bày trong bảng:

	BREAST IMPLANT RUPTURE	UNG THƯ VÚ MÀN HÌNH	UNG THƯ VÚ KHẢO SÁT
MAMMOGRAPHY	Thư ờng thích hợp khi nghi ngờ có biến chứng cấy ghép ở phụ nữ > 30 tuổi	Thư ờng thích hợp ở những phụ nữ có nguy cơ trung bình	Thư ờng thích hợp trong việc giám sát để loại trừ sự tái diễn cục bộ
SIÊU ÂM	Thư ờng thích hợp khi nghi ngờ biến chứng cấy ghép	Nó có thể thích hợp ở những phụ nữ có nguy cơ trung bình	Có thể thích hợp trong việc giám sát để loại trừ sự tái diễn cục bộ
MRI	Thư ờng thích hợp khi nghi ngờ biến chứng cấy ghép	Thư ờng không thích hợp ở phụ nữ có nguy cơ trung bình	Có thể thích hợp trong việc giám sát để loại trừ sự tái diễn cục bộ

Tiêu chuẩn về Tính thích hợp của American College of Radiology (ACR) cho các phương thức hình ảnh khác nhau tùy theo tình huống lâm sàng.

III. KẾT LUẬN:

Chúng ta thấy rằng việc đặt túi ngực có gắn chip, không ảnh hưởng đến việc tầm soát hay kiểm tra định kỳ bằng các kỹ thuật lâm sàng, con chip sẽ không gây ảnh hưởng đến chất lượng hình ảnh nhũ ảnh cũng như siêu âm. Đặc biệt là vẫn có thể chụp MRI, mặc dù con chip có gây ra nhiễu ảnh trên hình cộng hưởng từ nhưng kỹ thuật viên có thể khắc phục bằng cách sử dụng các chuỗi xung phù hợp cũng như thay đổi thông số để hạn chế nhiễu ảnh nhất và đưa ra hình ảnh cuối cùng với chất lượng tốt nhất để tăng độ chính xác trong chẩn đoán tổn thương vú.



KIỂM TRA TÚI NGỰC ĐỊNH KỲ

MIỄN CHI PHÍ, VỮNG AN TÂM



CÔNG NGHỆ MRI 3.0 TESLA LUMINA
PHÁT HIỆN KHỐI U CHỈ TỪ 1MM TRỞ LÊN



PHÂN TÍCH TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ CÓ HỆ THỐNG: TÍNH AN TOÀN VỀ UNG THƯ CỦA GHÉP MỠ TỰ THÂN

Người dịch: BS. Dương Võ Công Bảo

Nguồn: Goncalves et al. BMC Cancer (2022)

<https://doi.org/10.1186/s12885-022-09485-5>

TÓM LƯỢC

Mục tiêu: Trình bày tổng quan một cách có hệ thống các tài liệu đánh giá tính an toàn ung thư của việc ghép mỡ tự thân (AFG).

Tóm tắt sơ lược tài liệu: AFG trong điều trị tái tạo tuyến vú gây khó khăn trong các đợt kiểm tra X-quang tiếp theo và tiềm năng gây ung thư của mỡ ghép là không chắc chắn. Các nghiên cứu trước đây khẳng định rằng mô mỡ khi được chuyển trong một điều kiện tốt, phù hợp sẽ không gây trở ngại cho việc theo dõi chụp nhũ ảnh, mặc dù vấn đề về an toàn ung thư vẫn chưa thật sự rõ ràng.

Phương pháp: Chúng tôi xem xét các tài liệu được xuất bản cho đến 18/01/2021. Kết quả là tổng số sống sót (OS – overall survival), sống không bệnh (DFS - disease-free survival), và tái phát tại chỗ (LR - local recurrence). Chúng tôi thêm vào những nghiên cứu đánh giá những phụ nữ bị ung thư vú đã trải qua phẫu thuật, sau đó là tái tạo bằng AFG. Chúng tôi đã tổng hợp dữ liệu bằng cách sử dụng phương pháp phương sai nghịch đảo trên thang đo log - HR cho các kết quả sự kiện theo thời gian bằng cách sử dụng RevMan. Chúng tôi đánh giá sự tương quan bằng cách sử dụng thống kê Chi2 và I2.

Kết quả: Chọn được mười lăm nghiên cứu đánh giá 8541 người tham gia. Tỷ số Hazard (HR) có thể được lấy từ 4 nghiên cứu và không có sự khác biệt về OS giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0,9, KTC 95% 0,53 đến 1,54, $p = 0,71$, $I^2 = 58\%$, bằng chứng tin cậy mức độ vừa phải), và sai lệch trong quá trình xuất bản không được phát hiện. HR cho DFS có thể là được trích dẫn từ sáu nghiên cứu, và không có sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 1,01, KTC 95% 0,73 đến 1,38, $p = 0,96$, $I^2 = 0\%$, bằng chứng tin cậy mức độ vừa phải). HR cho LR có thể được trích dẫn từ mười nghiên cứu, và có không có sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0,86, KTC 95% 0,66-1,12, $p = 0,43$, $I^2 = 1\%$, bằng chứng có độ tin cậy vừa phải)

Kết luận: Theo các bằng chứng hiện tại, AFG là một kỹ thuật tái tạo vú an toàn cho những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật ung thư vú và không ảnh hưởng đến OS, DFS, hoặc LR.



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Giới thiệu

Ghép mỡ tự thân (AFG) vào vú, để cải thiện thể tích và hình dạng, lần đầu tiên được mô tả vào cuối thế kỷ trước [1]. Kỹ thuật này đã được sử dụng từ khi bắt đầu hút mỡ, với thuật ngữ làm đầy mỡ. AFG, để tái tạo vú, gây khó khăn trong quá trình theo dõi bằng X quang, và khả năng ung thư của mỡ ghép là chưa được khẳng định. Điều này dẫn đến một khuyến nghị từ Hiệp hội Hoa Kỳ về phẫu thuật tạo hình và tái tạo, chống chỉ định kỹ thuật trong phẫu thuật thẩm mỹ và tái tạo vú vào năm 1987 [2]. Tuy nhiên, công trình của Coleman và Saboeiro vào năm 2007 đã xác nhận rằng mô mỡ có thể được ghép trong điều kiện thích hợp, với điều kiện là một quy trình chuẩn bị và ghép nghiêm ngặt được tôn trọng và sẽ không ảnh hưởng đến việc theo dõi chụp nhũ ảnh, mặc dù vấn đề an toàn về mặt logic vẫn còn tranh cãi [3]. Ngoài ra, các biến chứng AFG gồm viêm hóa, hoại tử mỡ và tạo u nang, có thể hạn chế chẩn đoán sớm ung thư vú và theo dõi bệnh nhân có tiền căn ung thư vú [4]. Gần đây, AFG đã được chỉ định để tái tạo sau phẫu thuật bảo tồn và phẫu thuật triệt để trong ung thư vú và sau ung thư hoặc kết hợp với các thủ thuật giảm thiểu rủi ro. Trong các điều trị bảo tồn, nó cho phép sửa chữa một khiếm khuyết, một vết sẹo co rút và giảm thể tích vú. Trong phẫu thuật toàn phần, AFG có thể tiến hành tái tạo, và nó có thể sử dụng trước hoặc sau khi điều trị bằng bức xạ để điều chỉnh sự phối nhiễm của mô cấy ghép ngực, trong số các khuyết tật khác [5, 6]. Các công bố gần đây đã chỉ ra rằng AFG có thể được sử dụng như một giải pháp thay thế duy nhất để tái tạo vú ở những bệnh nhân có vú có thể tích nhỏ [7]. AFG hữu ích trong các giai đoạn khác nhau của quá trình tái tạo vú, chỉnh sửa các đường viền, kết thúc bằng vẻ ngoài tự nhiên hơn của vú ở những bệnh nhân đủ điều kiện. Bất chấp chỉ định và công dụng phổ biến rộng rãi hiện nay của AFG, một số câu hỏi liên quan đến kỹ thuật AFG và tính an toàn ung thư của nó. Hiện tại, không có bằng chứng ủng hộ một kỹ thuật cụ thể của AFG như một tiêu chuẩn vàng vì thiếu các nghiên cứu tiền cứu được thiết kế tốt [8]. Sự không chắc chắn xung quanh sự an toàn của AFG là do tế bào gốc có nguồn gốc từ mỡ (ASC) trong quá trình hình thành mạch máu, tái tạo mô, viêm và chữa lành vết thương. Các nghiên cứu gián tiếp về chủ đề này đã dẫn đến bằng chứng mâu thuẫn. Goto và cộng sự. [9] đã chứng minh rằng nuôi cấy tế bào Xenograft có nguồn gốc từ bệnh nhân với ASC thúc đẩy sự phát triển của khối u, làm tăng khối lượng và gánh nặng của chúng ở

chuột bị suy giảm miễn dịch, qua trung gian là adipin tiết ra ASC

Gebremeskel và cộng sự. [10] tuy nhiên, cho thấy rằng mặc dù nuôi cấy tế bào ung thư vú trong môi trường dung dịch ASC gây ra sự gia tăng sinh sản tế bào, nhưng hiệu quả tương tự không được quan sát thấy khi tế bào được nuôi cấy trong môi trường mỡ ghép. Tsuji và cộng sự. [11] và Silva và cộng sự. [12] đã tìm thấy kết quả tương tự khi tế bào ung thư MDA-MB-231 hoặc MCF-7 được trộn với mô ghép mỡ người và tiêm trực tiếp vào chuột. Các tác giả này nhận thấy rằng những con chuột được ghép mỡ có thể tích khối u thấp hơn, có thể có tác dụng bảo vệ sự phát triển của khối u.

Khi các khuyến cáo điều trị và phương pháp phẫu thuật phát triển, các quyết định gây tranh cãi có thể phát sinh khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú (BC) đối mặt với nhu cầu lựa chọn một phương án kiểm soát, bao gồm AFG. Ngoài ra, các nghiên cứu lâm sàng khác nhau đã được công bố nghiên cứu kết quả của AFG như một kỹ thuật tái tạo sau phẫu thuật ung thư vú [4]. Tuy nhiên, một phần quan trọng của các nghiên cứu này chưa kết luận được và với bằng chứng có giá trị thấp hơn. Hầu hết các bằng chứng lâm sàng hiện tại bị hạn chế bởi tính chất hồi cứu của dữ liệu, cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi tương đối ngắn [13]. Do đó, để giải quyết những lỗ hổng kiến thức liên quan đến tính an toàn ung thư của AFG trong tái tạo vú một phần và toàn bộ, phân tích tổng hợp hiện tại đã được thực hiện.

Phương pháp

Chúng tôi đã tiến hành một đánh giá có hệ thống và một phân tích tổng hợp để đánh giá tính an toàn về mặt ung thư học của AFG sau phẫu thuật ung thư vú. Chúng tôi đã xem xét kỹ lưỡng các tài liệu đã được bình duyệt về chủ đề này được xuất bản cho đến ngày 18/01/2021. Các kết quả được phân tích là tổng số sống sót (OS), sống không bệnh (DFS), và tái phát tại chỗ(LR).

Tiêu chí tổng hợp và loại trừ

Chúng tôi tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, nghiên cứu cohort, nghiên cứu bệnh chứng đánh giá những phụ nữ được chẩn đoán ung thư vú đã trải qua phẫu thuật sau đó là tái tạo vú ngay lập tức hoặc trì hoãn với AFG, với các nhóm đối chứng trong đó tái tạo vú không có AFG. Loạt ca, giấy tờ trùng lặp, dữ liệu trùng lặp và bản thảo không có dữ liệu gốc (ví dụ: nhận xét, đánh giá, báo cáo trường hợp và mô tả kỹ thuật) đã bị loại trừ.

Chiến lược tìm kiếm

Việc đánh giá này được thực hiện theo hướng dẫn PRISMA (những báo cáo được đưa ra cho Đánh giá Hệ thống và Meta-analyses). Chúng tôi đã thực hiện tìm kiếm các nghiên cứu trong các cơ sở dữ liệu điện tử của Medline (qua PubMed), EMBASE (qua OVID), LILACS (Văn học Khoa học Y tế Mỹ Latinh và Caribe và Thư viện Cochrane) bằng cách sử dụng kết hợp các cụm từ tìm kiếm cho ghép mỡ tự thân và ung thư vú. Hai người đánh giá độc lập đánh giá tất cả tiêu đề và tóm tắt. Tất cả các bất đồng đã được giải quyết thông qua thảo luận đồng thuận với nhà nghiên cứu thứ ba. Không có giới hạn về ngôn ngữ. Bạn có thể tìm thấy các chiến lược tìm kiếm cho mỗi cơ sở dữ liệu trong tệp bổ sung

Trích xuất dữ liệu

Hàng chục dữ liệu sau đây được hai người đánh giá truy xuất từ các nghiên cứu một cách độc lập: chi tiết xuất bản, thiết kế nghiên cứu, thiết lập nghiên cứu, tiêu chí thu nhận và loại trừ, các phương pháp được sử dụng để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, đặc điểm của bệnh nhân (tuổi, giai đoạn, theo dõi, điều trị hỗ trợ đề cập), chi tiết về sự can thiệp, các biện pháp đo lường kết quả và việc rút lui khỏi nghiên cứu. Tất cả dữ liệu thu được từ các kết quả đã công bố và được tóm tắt trong Bảng 1

Đánh giá rủi ro sai lệch của các nghiên cứu được đưa vào

Hai nhà phản biện độc lập đã đánh giá chất lượng phương pháp luận của các nghiên cứu bằng cách sử dụng công cụ Downs và Black [29]. Danh sách kiểm tra đánh giá chất lượng này bao gồm 27 câu hỏi, với số điểm tối đa có thể là 28 điểm cho các nghiên cứu ngẫu nhiên và 25 điểm cho các nghiên cứu không ngẫu nhiên. Những người đánh giá đã đánh giá chất lượng phương pháp luận của từng nghiên cứu và nguy cơ sai lệch đối với các lĩnh vực sau: ảnh hưởng từ báo cáo (10 mục), ảnh hưởng từ bên ngoài (3 mục), ảnh hưởng từ nội bộ (7 mục), sai lệch gây nhiễu (6 mục), và sức mạnh của các nghiên cứu (1 mục). Chúng tôi đã cho điểm 0 hoặc 1 cho mỗi miền rủi ro sai lệch và các câu hỏi cụ thể liên quan, ngoại trừ một mục liên quan đến phân tích sự phân bố của biến nhiễu, được cho điểm 0, 1 hoặc 2. Cuối cùng, chất lượng tổng thể bằng chứng cho mỗi nghiên cứu được đánh giá tùy thuộc vào điểm số cuối cùng: xuất sắc (điểm 26 đến 28), tốt (điểm 20 đến 25), khá (điểm 15 đến 19), hoặc kém (<14)

Phân tích thống kê

Tổng hợp dữ liệu

Chúng tôi tổng hợp dữ liệu bằng RevMan [30]. Đơn vị phân tích thích hợp là cá nhân người tham gia hơn ví, đơn vị phẫu thuật, bệnh viện hoặc trung tâm. Chúng tôi đã kết hợp dữ liệu bằng cách sử dụng phương pháp phương sai nghịch đảo trên thang log-HR cho các kết quả theo thời gian cho kết quả sự kiện và thang log-RR cho các kết quả nhị giá. Khi dữ liệu quá đa dạng để cho phép kết hợp các kích thước tổng thể một cách có ý nghĩa hoặc hợp lệ, chúng tôi đã trình bày kết quả của các nghiên cứu riêng lẻ dưới dạng bảng và đồ thị và sử dụng cách tiếp cận tương tự để tóm tắt dữ liệu.

Đo lường của tác động can thiệp

Chúng tôi đã báo cáo các kết quả từ thời gian đến sự kiện (ví dụ: OS, DFS và LR) dưới dạng hazard ratio (HR) với khoảng tin cậy (CI) 95%. Ở những nơi chỉ có các đường cong sống sót đã được công bố là có thể sử dụng, các tỷ lệ nguy cơ được tính toán bằng phương pháp của Parmar và cộng sự. [31], giả định rằng việc kiểm duyệt diễn ra đồng nhất giữa thời gian tối thiểu và tối đa được báo cáo trong nghiên cứu. Trường hợp các con số có nguy cơ được báo cáo trong đường cong Kaplan-Meier, phương pháp của Williamson và Tierney et al. đã được sử dụng [32, 33]. Chúng tôi đã báo cáo các kết quả nhị giá dưới dạng tỷ lệ rủi ro (RR). Chúng tôi đã tổng hợp dữ liệu để phân tích meta bằng cách sử dụng log-RR được tổng hợp, khi thích hợp. Chúng tôi đã báo cáo các kết quả liên tục (ví dụ, chất lượng cuộc sống) như là sai lệch trung bình (MD) với 95% CI.

Đánh giá sai lệch báo cáo, thiếu dữ liệu và không đồng nhất

Chúng tôi đã liên hệ với các tác giả nghiên cứu để thiết lập một bộ dữ liệu hoàn chỉnh hoặc lý do cho việc không báo cáo các kết quả cụ thể. Khi mười nghiên cứu trở lên nằm trong meta-analyst, chúng tôi sẽ thực hiện biểu đồ kênh và kiểm tra của egger để điều tra sự sai lệch về công bố [34]. Nếu phát hiện thấy sai lệch khi xuất bản, chúng tôi đã tiến hành phân tích độ nhạy, loại trừ nguồn tiềm ẩn của sự sai lệch

Khi dữ liệu bị thiếu đến mức không thể đưa nghiên cứu vào phân tích tổng hợp và nỗ lực truy xuất dữ liệu đã cạn kiệt, chúng tôi đã trình bày kết quả trong bài đánh giá và thảo luận về bối cảnh của những phát hiện.

Nếu thích hợp, chúng tôi đánh giá sự hiện diện của sự không đồng nhất thống kê bằng cách sử dụng thống kê Chi2 và chúng tôi điều tra sự mở rộng của nó bằng cách sử dụng thống kê I2, ước

tính tỷ lệ phần trăm tổng biến động giữa các nghiên cứu do không đồng nhất hơn là do cơ hội. Giá trị I2 từ 30 đến 60% có thể thể hiện tính không đồng nhất vừa phải và giá trị lớn hơn 50% có thể được coi là thể hiện tính không đồng nhất đáng kể.

GRADE và 'tóm tắt các tìm kiếm Chúng tôi đã tạo bảng 'Bảng Tóm tắt các tìm kiếm cho các kết quả chính để so sánh giữa AFG với kiểm soát. Hai tác giả (BSM và RG) đã đánh giá độc lập tính chắc chắn của bằng chứng bằng cách sử dụng khung GRADE. Chúng tôi đã sử dụng năm tiêu chí GRACE (giới hạn nghiên cứu, tác động nhất quán, không chính xác, tính gián tiếp và độ lệch xuất bản) để đánh giá độ chắc chắn của một cơ sở tin cậy và báo cáo mức độ chắc chắn này là cao, trung bình, thấp hoặc rất thấp.

Chúng tôi đã xem xét các tiêu chí sau để nâng cấp độ chắc chắn của bằng chứng, nếu thích hợp: tác động lớn và nồng độ của liều đáp ứng.

Chúng tôi đã sử dụng các phương pháp và khuyến nghị được mô tả trong Phần 8.5 và 8.7 và Chương

11 và 12 của Sổ tay Cochrane về Đánh giá Hệ thống về Can thiệp [36–38].

Chúng tôi đã sử dụng phần mềm GRADEpro [39, 40] (có tại [https:// grade.pro.org](https://grade.pro.org)) để chuẩn bị 'Bảng tóm tắt nghiên cứu'. Chúng tôi biện minh cho mọi quyết định hạ cấp hoặc nâng cấp độ chắc chắn của bằng chứng bằng cách sử dụng chú thích cuối trang và đưa ra nhận xét để giúp người đọc hiểu bài đánh giá khi cần thiết. Hàng loạt kết quả sau đây đã được chọn cho bảng Tóm tắt kết quả: tỷ lệ sống sót tổng thể, tỷ lệ sống không bệnh và tái phát tại chỗ

Để tính toán nguy cơ hoàn toàn từ nhóm có kiểm soát cho kết quả theo thời gian đến sự kiện, chúng ta ước tính tỉ lệ sự kiện tại thời điểm đặc biệt (ví dụ, thời điểm năm năm cho toàn bộ sống sót và sống sót không mắc bệnh) từ đường cong Kaplan – Meier hoặc dựa vào trung bình của ước tính từ nghiên cứu, chúng tôi sử dụng giá trị ước tính từ phần mềm GRADEpro GDT, phần mềm này nó tự động đưa ra các rủi ro tuyệt đối tương ứng cho nhóm can thiệp tại thời điểm 5 năm.

Phân tích thống kê

Bảng 1 Các đặc điểm chính của các nghiên cứu được chọn lọc. Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp: Sự an toàn về ung thư của việc ghép mỡ tự thân								
Tác giả	Fertsch [15]	Cohen [16]	Calabrese [17]		Cogliandro [18]	Khan [19]	Krastev [20]	Kronowitz [21]
Thiết kế NC	Bệnh chứng	Cohort	Cohort		Cohort	Bệnh chứng	Cohort	Cohort
Năm	2017	2017	2018		2017	2017	2019	2015
Số lượng bệnh nhân	200	829	233		70	71	587	2364
Số ca bệnh	100	248	105		46	32	300	1024
Tuổi								
AFG	49.6	47,8/48, 1a	48,8/50,3 b		41c	49	48.1	47.7/45, 8a
Không AFG	50.7	52,6/49a	47.7		41c	54	54.4	46.5
Thời gian theo dõi (tháng)								
AFG	72.5	45,6/42, 5a	84/75b		30c	36	112	59,6/73, 5a
Không AFG	76.5	38,8/37, 6a	72		30c	36	103	43.8
Giai đoạn								
GD 0 – AFG	9	54/NAa	5/9b		NA	NA	39	174/16a
GD 0 – Không AFG	9	83/NAa	6		NA	NA	40	115

GĐ 1 – AFG	NA	55/NAa	16/38b		NA	NA	99	266/14a
GĐ 1 – Không AFG	NA	149/NAa	26		NA	NA	102	208
GĐ 2 – AFG	NA	46/NAa	20/17b		NA	NA	114	199/23a
GĐ 2 – Không AFG	NA	143/NAa	32		NA	NA	107	245
GĐ 3 – AFG	NA	10/NAa	0		NA	NA	48	65/6a
GĐ 3 – Không AFG	NA	39/NAa	0		NA	NA	51	92
Phẫu thuật dự phòng	Không	Không/ Có	Không		Không	Không	Không	Không/ Có
Loại tái tạo tuyến vú	DIEP	Cấy ghép mô HOẶC đặt túi ngực	Cấy ghép mô + đặt túi ngực		Đặt túi ngực	NA	NA	NA
Kỹ thuật AFG	Coleman	Coleman	Coleman +SVF		Coleman	Coleman	Coleman	NA
Tác giả	Masia[22]	Stumpf[23]	Sorrentino[24]	Silva-Ver-gara[25]	Seth[5]	Petit DCIS[26]	Petit Invasive [27]	Mazur [28]
Thiết kế NC	Cohort	Cohort	Cohort	Cohort	Cohort	Bệnh - chứng	Bệnh - chứng	Bệnh - chứng
Năm	2015	2017	2019	2017	2012	2013	2012	2018
Số lượng bệnh nhân	214	194	830	615	886	177	963	308
Số ca bệnh	107	27	233	205	69	59	321	56
Tuổi								
AFG	49.2	53.6	49.4	49.1	49.4	46	45	NA
Không AFG	48.9	56	51	50	48	47	46	NA
Thời gian theo dõi (tháng)								
AFG	89	36	74.1	88.7	43.6	63	56	36
Không AFG	120	36	63.8	86.8	42.1	66	57	NA
Giai đoạn								
GĐ 0 – AFG	61	0	31	0	17	59	37	NA
GĐ 0 – Không AFG	69	0	71	0	176	118	74	NA
GĐ 1 – AFG	23	7	94	109	23	0	147	NA
GĐ 1 – Không AFG	26	78	289	237	212	0	348	NA

GD 2 – AFG	14	20	71	79	23	0	86	NA
GD 2 – Không AFG	5	89	178	135	288	0	172	NA
GD 3 – AFG	5	0	37	11	4	0	24	NA
GD 3 – Không AFG	2	0	58	23	87	0	48	NA
Phẫu thuật dự phòng	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	NA
Loại tái tạo tuyến vú	DIEP, SI EASGA P, IGAP, AP	Phẫu thuật dự phòng + AFG	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kỹ thuật AFG	Coleman	Coleman	Coleman	Coleman	Coleman	Coleman	NA	Coleman

AFG (Autologous fat grafting - Ghép mỡ tự thân, DIEP (deep inferior epigastric artery perforator flap - Vạt động mạch thượng vị sâu dưới), IGAP (inferior gluteal artery perforator flap - Vạt động mạch mông dưới), SGAP (superior gluteal artery perforator flap- Vạt động mạch mông trên), SIEA superficial inferior epigastric artery flap (Vạt động mạch thượng vị nông), SVF (stromal vascular fraction - phân đoạn mạch máu nền), TAP (thoracodorsal artery perforator flap - Vạt động mạch ngực), NA (Not available - không rõ thông tin)

a theo Cohen et al. và Kronowitz và các tác giả đã thực hiện AFG cho những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật ung thư và phẫu thuật dự phòng. Trong các nghiên cứu này, số bên trái đề cập đến những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật ung thư và số bên phải đề cập đến những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật dự phòng

b theo Calabrese và cộng sự, các tác giả đã sử dụng hai phương thức AFG. Con số bên trái đề cập đến những bệnh nhân trải qua AFG với mô mỡ được làm giàu bằng tế bào gốc từ phần mạch mô đệm. Con số bên phải đề cập đến kỹ thuật Coleman AFG cổ điển

c theo Cogliandro và cộng sự, các tác giả không trình bày tuổi và theo dõi theo nhóm nghiên cứu; họ chỉ trình bày tuổi trung bình và có ý nghĩa theo dõi cho toàn bộ dân số

Đặc điểm nghiên cứu

Dựa trên chiến lược nghiên cứu, 624 đối chứng đã được nhận diện và kiểm tra. Sau khi loại bỏ các bản sao, tiêu đề và dẫn nhập của 481 đối chứng đã được kiểm tra. 454 ghi chép đã được bỏ, và 25 bài báo hoàn chỉnh được thông qua. 15 nghiên cứu đáp ứng được các đặc điểm điều kiện của chúng tôi. 4 trong các bài được chọn là nghiên cứu bệnh chứng, 1 nghiên cứu cắt ngang, 9 nghiên cứu cohort. (Xem: Bảng 1 đặc điểm của các nghiên cứu)

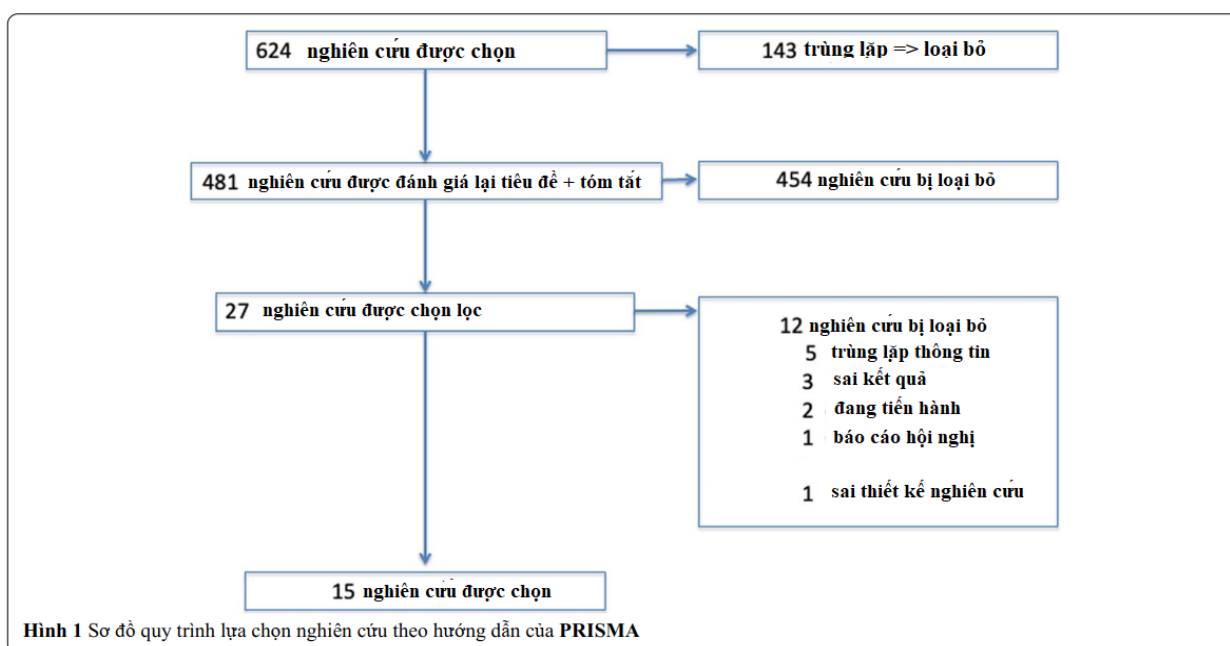
Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Cỡ mẫu

Tổng số 15 nghiên cứu có 8541 người tham dự, 2932 ca đã trải qua thủ thuật tiêm mỡ tự thân sau khi sửa chữa vú ngay lập tức hoặc tạm hoãn, và 5609 không trải qua thủ thuật.

Độ tuổi tham gia

Tuổi trung bình được mô tả trong 14 trên 15 nghiên cứu trong bảng 1. 12 nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm tuổi. hai nghiên cứu báo cáo có sự khác biệt giữa các nhóm, với nhóm có tiêm mỡ tự thân có độ tuổi người tham dự trẻ nhất hơn là nhóm chứng



Kết quả

Chỉ định phẫu thuật

Chỉ định phẫu thuật vú khoảng 77.8% (6642/854) bởi vì sự xâm lấn của ung thư vú, 16.3% (1390/8541) ung thư tại chỗ, và 5.9% (509/8541) là để dự phòng

Các biện pháp can thiệp

Các nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt bỏ vú hoặc phẫu thuật bảo tồn vú (BCS) để điều trị ung thư vú và quy trình AFG được thực hiện cùng lúc với việc tái tạo vú ngay lập tức hoặc trong phẫu thuật lần thứ hai. Trong 7 trong số 15 nghiên cứu, chỉ bao gồm các thủ thuật cắt bỏ vú [5, 15–18, 21, 22]; 2 trong số 15 chỉ bao gồm BCS [19, 23], và 6 trong số 15 nghiên cứu, các bệnh nhân đã trải qua BCS hoặc phẫu thuật cắt bỏ vú [24–28, 42].

Trong 10 trong số 15 nghiên cứu, kỹ thuật được sử dụng để thực hiện AFG là Coleman [15, 17–19, 22–24, 26, 28, 42]. Trong sáu nghiên cứu còn lại, kỹ thuật AFG không được đề cập đến [5, 16, 21, 25, 27]

Liệu pháp hỗ trợ

Mười hai trong số mười lăm nghiên cứu mô tả một số thông tin về điều trị bằng liệu pháp hỗ trợ (hóa trị, liệu pháp nội khoa và xạ trị) [5, 15–19, 21–26, 28, 42], và ba nghiên cứu không cung cấp bất kỳ thông tin nào về điều trị hỗ trợ [5, 15–19, 21–28, 42]. Việc chỉ định điều trị hỗ trợ dựa trên các hướng dẫn thực hành lâm sàng. Trong bảy trên mười hai, không có sự khác biệt trong điều trị hỗ trợ giữa các nhóm [5, 15–19, 21–26, 28, 42]. Trong năm nghiên cứu, phương pháp điều trị hỗ trợ khác nhau ở nhóm chứng và nhóm điều trị [21, 24, 42]. Ở Krastev và

cộng sự, số lượng bệnh nhân nhận được liệu pháp nội tiết tương ứng là 40% (119) và 50% (151) ở nhóm AFG

ở nhóm AFG và nhóm chứng; (P = .01) [42]. Ở Kronowitz và cộng sự, nhóm đối chứng có nhiều khả năng có khối u HER2 / neu dương tính hơn (tương ứng 11,6% và 6,4%; p = 0,001) và có nhiều khả năng được điều trị bằng hóa trị (p < 0,001) [21]. Các trường hợp có nhiều khả năng được điều trị bằng nội tiết tố (p = 0,043).

Sorrentino và cộng sự. hóa trị được thực hiện ở 54,1% bệnh nhân AFG so với 44,6% bệnh nhân chứng (p = 0,04) [24]. Trong Stumpf và cộng sự. thêm hóa trị trong can thiệp 53% so với 37,1 (tác giả không mô tả giá trị p) [23]. Coliandro 84,1% trong can thiệp so với 66,7 không kiểm soát [18].

Theo dõi

Bảy nghiên cứu có thời gian theo dõi trung bình từ 60 tháng trở lên [15, 17, 22, 24–26, 42], năm nghiên cứu có giá trị trung bình theo dõi từ 40 đến 60 tháng [5, 16, 21, 27, 28]; và ba nghiên cứu có thời gian theo dõi trung bình dưới 40 tháng [18, 19, 23]. Chỉ có Sorrentino [24] và Kronowitz [21] có thời gian theo dõi trung bình khác nhau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với thời gian dài hơn cho nhóm can thiệp, như được trình bày trong **Bảng 1**.

Chất lượng phương pháp luận của các nghiên cứu và độ lệch trong báo cáo.

Chất lượng phương pháp luận của các nghiên cứu được đánh giá bằng cách sử dụng công cụ Downs và Black để đánh giá chất lượng phù hợp. Chín nghiên cứu [5, 16, 17, 21, 22, 25–27, 42] được coi là 'tốt', trong khi năm nghiên cứu [15, 18, 19, 23, 24] được coi là 'công bằng' và một nghiên cứu [28]

bị coi là kém. **Tập tin bổ sung 2 Bảng 1** liệt kê các rủi ro sai lệch trong mỗi nghiên cứu được chọn.

Phân tích cho thấy không có sai lệch về công bố, với $P = .635$ trong thử nghiệm của Egger [34].

**Phân tích tổng hợp
Tổng số sống (OS)**

Dữ liệu không được báo cáo đầy đủ chi tiết cho hầu hết các nghiên cứu, ngăn cản tính toán tỷ lệ nguy cơ (HR) cho kết quả sống sót tổng thể. HR có thể được trích xuất từ bốn nghiên cứu [5, 24, 25, 42] và sự gia tăng tỷ lệ sống sót trên toàn bộ nhóm AFG đã được phát hiện với không đồng nhất (HR 0,47, KTC 95% 0,32 đến 0,7, $p = 0,0002$, bốn nghiên cứu, 2918 người tham gia, $I^2 = 84\%$, trung bình; Hình 2, Bảng 2). Biểu đồ phễu (Hình 3A) chỉ ra nguy cơ cao về sai lệch công bố từ một nghiên cứu - Krastet al. al [42] có tỷ lệ tử vong cao hơn trong nhóm đối chứng. Phân tích loại trừ sự khác biệt trong bài báo này không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng, và sai lệch công khai không được phát hiện (HR 0,9, KTC 95% 0,53 đến 1,54, $p = 0,71$, ba nghiên cứu, 2331 người tham gia, $I^2 = 58\%$, ; Hình 2).

Sống không bệnh (DFS)

HR có thể được trích xuất từ bảy nghiên cứu [15, 16, 21–25] để phân tích DFS, và không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0,9, KTC 95% 0,65 đến 1,25, $p = 0,53$, 7 nghiên cứu, 2629 người tham gia, $I^2 = 0\%$, vừa phải; Hình 4, Bảng 2).

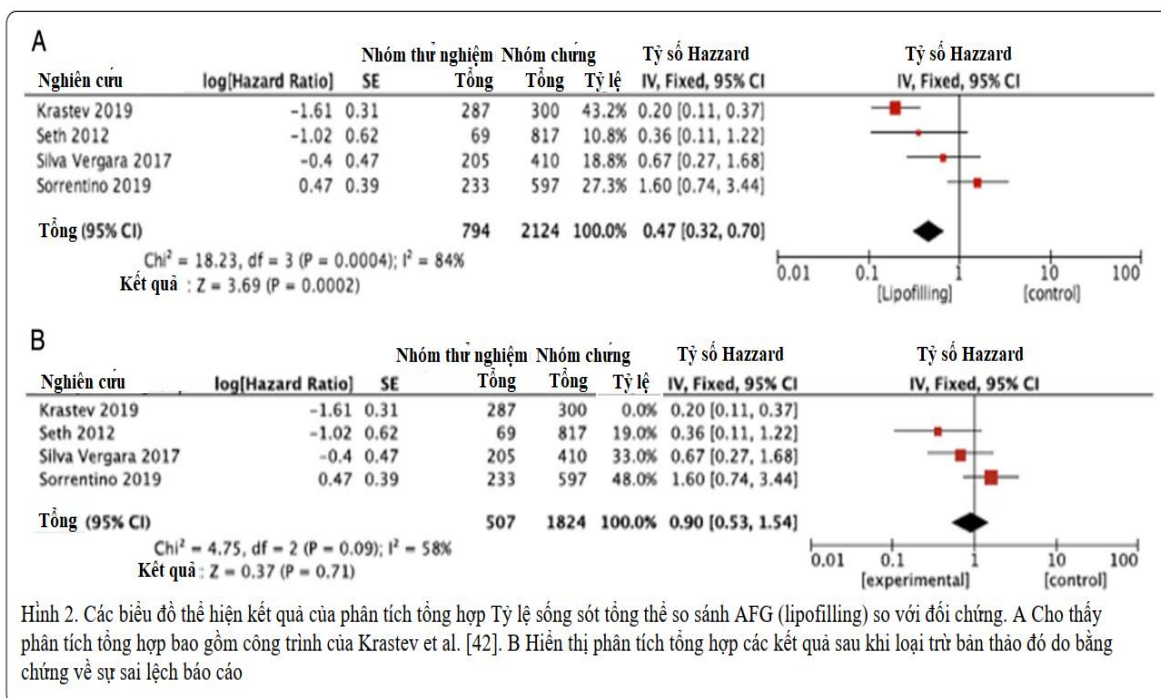
Tái phát tại chỗ (LR)

HR có thể được trích xuất từ 11 nghiên cứu [5, 15, 16, 21, 23–28, 42] để phân tích tái phát tại chỗ và không khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0.87%, 95% CI 0.64 đến 1.16, $p = 0.34$, 11 nghiên cứu, 6713 người tham gia, $I^2 = 0\%$, mức độ trung bình). Biểu đồ đường hầm (Hình 3B) chỉ ra sự sai lệch công bố có thể có từ một nghiên cứu, Peet al. al [26], chỉ bao gồm các khối u DCIS. Phân tích ngoại trừ bài báo này không cho thấy sự khác biệt về kết quả giữa các nhóm. (HR 0,8, KTC 95% 0,59 đến 1,08, $p = 0,14$, 10 nghiên cứu, 6536 người tham gia, $I^2 = 0\%$, vừa phải, Hình 5B, Bảng 2)

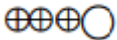
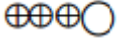
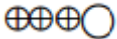
Thảo luận

Dựa trên các kết quả từ tổng quan này, bao gồm 15 nghiên cứu quan sát (nghiên cứu thuần tập tiền cứu và hồi cứu) đánh giá tính an toàn về mặt ung thư học của AFG ở bệnh nhân ung thư vú, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm tổng thể, không mắc bệnh và tái phát tại chỗ giữa các bệnh nhân có phải ghép mỡ tự thân hay không trong các thủ thuật tái tạo ngực.

Đối với sự sống sót tổng thể, nghiên cứu này cung cấp một dấu hiệu tốt về hiệu quả có thể xảy ra; mặc dù chỉ quan sát



Hình 2. Các biểu đồ thể hiện kết quả của phân tích tổng hợp Tỷ lệ sống sót tổng thể so sánh AFG (lipofilling) so với đối chứng. A Cho thấy phân tích tổng hợp bao gồm công trình của Krastev et al. [42]. B Hiện thị phân tích tổng hợp các kết quả sau khi loại trừ bàn thảo đó do bằng chứng về sự sai lệch báo cáo

Bảng 2. Tóm tắt kết quả						
Tóm tắt kết quả:						
Ghép mỡ so với không ghép mỡ trong phẫu thuật ung thư vú						
Bệnh nhân hoặc dân số: phẫu thuật ung thư vú						
Mục tiêu: tái tạo vú						
Can thiệp: ghép mỡ						
So sánh: không ghép						
Kết quả	Hiệu quả tuyệt đối dự kiến (95% CI)		Hiệu quả tương đối	N0 của người tham gia	Độ tin cậy của bảng chứng	Bàn luận
	Nguy cơ với không ghép	Nguy cơ với ghép mỡ				
Tổng số sống sót (OS) đánh giá với: thời gian đến khi chết được theo dõi: phạm vi 36 tháng đến 88,7 tháng	Thấp 967 trên 1000	984 trên 1000 (977 đến 989)	HR 0.47 (0.32 đến 0.7)	2918 (4 nghiên cứu không ngẫu nhiên)	 Trung bình	
Thời gian sống sót không bệnh tật (DFS) được đánh giá với: thời gian cho bất kỳ sự kiện tái phát toàn thân hoặc tại chỗ nào theo dõi: khoảng từ 36 tháng đến 89 tháng	Thấp 915 trên 1000	923 trên 1000 (895 đến 944)	HR 0.90 (0.65 đến 1.25)	2629 (7 nghiên cứu không ngẫu nhiên)	 Trung bìnhb,c	
Tái phát tại chỗ (LR) được đánh giá với: thời gian tái phát tại chỗ (tháng) theo dõi: từ 36 tháng đến 120 tháng	Thấp 970 trên 1000	974 trên 1000 (966 đến 981)	HR 0.89 (0.64 đến 1.16)	6713 (11 nghiên cứu không ngẫu nhiên)	 Trung bìnhhd,e	
* Rủi ro trong nhóm can thiệp (và khoảng tin cậy 95%) dựa trên rủi ro giả định trong nhóm so sánh và hiệu quả tương đối của can thiệp (và của nó là 95% CI)						
Khoảng tin cậy CI, Tỷ lệ rủi ro HR						
GRADE Điểm bằng chứng nhóm làm việc						
<ul style="list-style-type: none"> - Độ tin cậy cao: chúng tôi rất tin tưởng rằng hiệu quả thực sự nằm gần với hiệu quả ước tính - Độ tin cậy vừa phải: chúng tôi tin tưởng vừa phải vào ước tính ảnh hưởng: ảnh hưởng thực sự có thể gần với ước tính ảnh hưởng, nhưng có khả năng nó khác biệt đáng kể - Độ tin cậy thấp: lòng tin của chúng tôi về ước tính hiệu quả bị hạn chế: ảnh hưởng thực sự có thể khác đáng kể so với ước tính về ảnh hưởng - Độ tin cậy rất thấp: chúng tôi rất ít tin tưởng vào ước tính ảnh hưởng: ảnh hưởng thực sự có thể khác đáng kể so với ước tính ảnh hưởng 						

Giải thích

a Krastev và cộng sự. nhóm có tỷ lệ tử vong cao hơn trong nhóm đối chứng

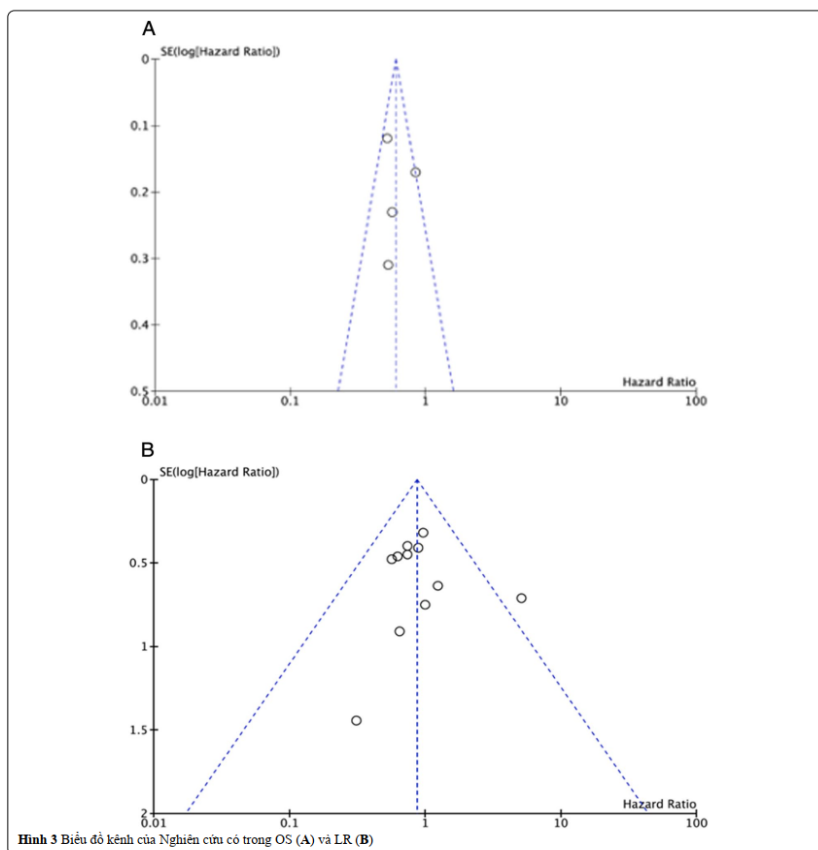
b Ferscth và cộng sự. - không cung cấp các ước tính về sự thay đổi trong dữ liệu đối với các kết cục chính, tác động bất lợi, sai số do giảm số người tham gia, bệnh nhân không đại diện cho dân số mục tiêu, mà không có sự điều chỉnh đối với các yếu tố gây nhiễu

c Stumpf và cộng sự. không thông báo các tác động bất lợi, sai số do giảm số người tham gia, không điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn, không có sức mạnh thống kê để phát hiện sự khác biệt

d Mazur và cộng sự. không thông báo về tác động bất lợi, , sai số do giảm số người tham gia, bệnh nhân không đại diện cho dân số mục tiêu. Các trường hợp và đối chứng được tuyển chọn từ các quần thể khác nhau. Có bằng chứng về việc nạo vét dữ liệu. Không có sự điều chỉnh theo dõi. Phân tích thống kê không đầy đủ. Không có sức mạnh thống kê để phát hiện sự khác biệt.

e Petit và cộng sự. 2013 chỉ bao gồm các khối u DCIS

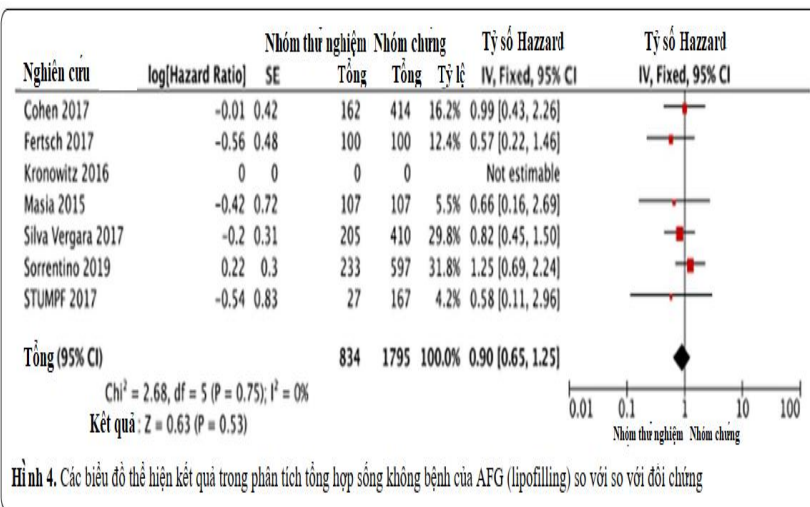
Biểu đồ phễu (Hình 3A) chỉ ra nguy cơ cao về sai lệch công bố từ một nghiên cứu - Krastet al. al [42] có tỷ lệ tử vong cao hơn trong nhóm đối chứng. Phân tích loại trừ sự khác biệt trong bài báo này không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng, và sai lệch công khai không được phát hiện (HR 0,9, KTC 95% 0,53 đến 1,54, $p = 0,71$, ba nghiên cứu, 2331 người tham gia, $I^2 = 58\%$, ; **Hình 2**).



Hình 3 Biểu đồ phễu của Nghiên cứu có trong OS (A) và LR (B)

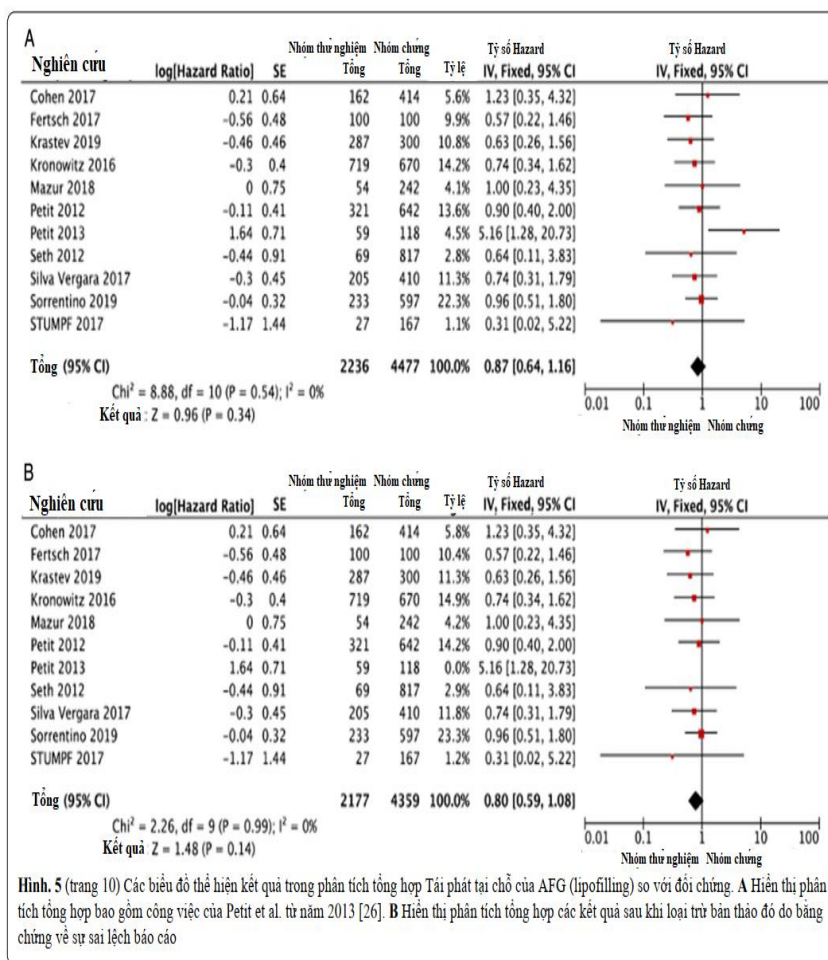
Sống không bệnh (DFS)

HR có thể được trích xuất từ bảy nghiên cứu [15, 16, 21–25] để phân tích DFS, và không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0,9, KTC 95% 0,65 đến 1,25, $p = 0,53$, 7 nghiên cứu, 2629 người tham gia, $I^2 = 0\%$, vừa phải; **Hình 4, Bảng 2**).



Hình 4. Các biểu đồ thể hiện kết quả trong phân tích tổng hợp sống không bệnh của AFG (lipofilling) so với so với đối chứng

Tái phát tại chỗ (LR) HR có thể được trích xuất từ 11 nghiên cứu [5, 15, 16, 21, 23–28, 42] để phân tích tái phát tại chỗ và không khác biệt giữa nhóm AFG và nhóm chứng (HR 0.87%, 95% CI 0.64 đến 1.16, $p=0.34$, 11 nghiên cứu, 6713 người tham gia, $I^2=0\%$, mức độ trung bình). Biểu đồ đường hầm sự sai lệch công bố có thể có từ một nghiên cứu, Peet al.t al [26], chỉ bao gồm các khối u DCIS. Phân tích ngoại trừ bài báo này không cho thấy sự khác biệt về kết quả giữa các nhóm. (HR 0,8, KTC 95% 0,59 đến 1,08, $p=0,14$, (**Hình 3B**) chỉ ra 10 nghiên cứu, 6536 người tham gia, $I^2=0\%$, vừa phải **Hình 5B**, **Bảng 2**)



Thảo luận

Dựa trên các kết quả từ tổng quan này, bao gồm 15 nghiên cứu quan sát (nghiên cứu thuần tập tiền cứu và hồi cứu) đánh giá tính an toàn về mặt ung thư học của AFG ở bệnh nhân ung thư vú, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm tổng thể, không mắc bệnh và tái phát tại chỗ giữa các bệnh nhân có phải ghép mỡ tự thân hay không trong các thủ thuật tái tạo ngực. Đối với sự sống sót tổng thể, nghiên cứu này cung cấp một dấu hiệu tốt về hiệu quả có thể xảy ra; mặc dù chỉ quan sát Các nghiên cứu bao gồm, một số lượng đáng kể người tham gia (2331 người) đã đóng góp vào phân tích, và tất cả các yếu tố gây nhiễu hợp lý (tác nhân nhiễu) được cân bằng tốt giữa các nhóm.

Chúng tôi có thể trích dẫn tỷ lệ rủi ro từ bảy nghiên cứu liên quan đến việc ghép hoặc không ghép mỡ tự thân trong điều trị ung thư vú [15, 16,

Các quần thể trong nhóm đối chứng và nhóm can thiệp tương tự nhau. Thời gian theo dõi từ 42 đến 86 tháng giúp kết quả này có đủ chứng cứ để kết luận rằng cấy mỡ tự thân là một thủ thuật an toàn và cần được chỉ định theo đánh giá của bác sĩ phẫu thuật tái tạo vú mà không ảnh hưởng đến sự an toàn ung thư. Kỹ thuật AFG không chỉ được mô tả trong 2 trong số 15 nghiên cứu được đưa vào phân tích của chúng tôi [21, 27]. Trong cả hai nghiên cứu, các tác giả không tìm thấy sự khác biệt về LRR hoặc tỷ lệ tái phát toàn thân giữa AFG và nhóm chứng. Những kết quả này phù hợp với những kết quả từ các nghiên cứu khác có trong phân tích tổng hợp này và không tác động vào sự giải thích các phát hiện của chúng tôi.

21–25]. Khoảng tin cậy cho thấy không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống không bệnh trong can thiệp và trong các nhóm chứng với 0%

không đồng nhất, điều này chấp nhận với các tài liệu từng được xuất bản.

Một trong những mục tiêu của điều trị phẫu thuật ung thư vú là giảm nguy cơ tái phát tại chỗ. Điều hoàn toàn có cơ sở là khi tái phát tại chỗ thường xảy ra, nó sẽ bị di căn xa làm giảm tỷ lệ sống sót chung của nhóm bệnh nhân này [43–45]. Đánh giá này cho thấy rằng sự tái phát tại chỗ theo thời gian ở bệnh nhân ung thư vú không bị ảnh hưởng khi ghép mỡ tự thân là một phần của quy trình tái tạo vú dựa trên kết quả từ các nghiên cứu đó, bao gồm một số lượng đáng kể bệnh nhân [5, 15, 16, 21, 23–28, 42] với khả năng gây nhiễu còn lại thấp và khoảng tin cậy hẹp. Trên một tìm kiếm PubMed, chúng tôi đã xác định được 12 phân tích tổng hợp được công bố đánh giá AFG ở bệnh nhân ung thư vú đã trải qua quá trình tái tạo vú [20, 46–56]. 4 trong số những biến chứng được đánh giá liên quan đến thủ thuật [48, 52, 53, 56], 2 kết quả thẩm mỹ được đánh giá [34, 51], hai kỹ thuật ghép mỡ khác nhau được đánh giá [54, 55] và chỉ bốn đánh giá tái phát cục bộ là một kết quả ung thư học [46, 47, 49, 50].

Không ai trong bốn người này đánh giá kết quả ung thư có cách đánh giá chuẩn về chất lượng của các nghiên cứu, và không ai trong số họ đánh giá OS. Bốn nghiên cứu này đã trình bày tỷ lệ tái phát tại chỗ dưới dạng tỷ lệ của sự kiện thay vì HR, đây là thước đo thích hợp cho các kết quả theo thời gian xảy ra sự kiện. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là phân tích tổng hợp đầu tiên sử dụng số liệu này để đánh giá mức độ an toàn về ung thư của AFG.

Đây là bài đánh giá có hệ thống đầu tiên với phân tích tổng hợp của các nghiên cứu quan sát từ chủ đề này nhằm đánh giá tính chắc chắn của bằng chứng thông qua một công cụ thích hợp (GRADE) Một chiến lược tìm kiếm đã được thực hiện cho tất cả các cơ sở dữ liệu điện tử, tìm kiếm thủ công được thực hiện với danh sách tham chiếu của các nghiên cứu có liên quan và chúng tôi đã sàng lọc các đăng ký thử nghiệm lâm sàng để tránh bỏ sót các nghiên cứu có liên quan.

Chất lượng phương pháp luận của các nghiên cứu quan sát được đưa vào đã được đánh giá và xem xét khi trình bày các phát hiện của chúng tôi.

Điểm mạnh của nghiên cứu này gồm tìm kiếm rộng rãi của chúng tôi về các nghiên cứu AFG thích hợp, việc áp dụng có hệ thống các tiêu chí về tính đủ điều kiện, xem xét đúng chất lượng nghiên cứu và cách tiếp cận phân tích tỉ mỉ của chúng tôi. Tuy nhiên, những hạn chế chính của

đánh giá có hệ thống này là những sai lệch tiềm ẩn trong quá trình đánh giá do những sai sót về phương pháp luận của các nghiên cứu được đưa vào. Bằng chứng trong tổng quan này đến từ các nghiên cứu bệnh chứng. Dù chúng đã được lên kế hoạch tốt, nhưng hầu hết chúng mang tính hồi cứu, điều này có thể đánh giá quá cao kết quả. Theo đánh giá GRADE, hiệu quả thực sự thu được từ phân tích tổng hợp này có khả năng gần với dự đoán của tác động. Tuy nhiên, có khả năng các kết quả khác nhau có thể được tìm thấy nếu RCTs đánh giá vấn đề này.

Hơn nữa, không thể tính toán tỷ lệ nguy cơ để đánh giá dữ liệu còn tồn tại cho tất cả các nghiên cứu vì nhiều nghiên cứu không báo cáo các phân tích thời gian đến sự kiện một cách đầy đủ chi tiết. Cần nhấn mạnh một cách đúng đắn rằng để thực hiện đánh giá, cần phải có một số đánh giá chủ quan và một nhóm đánh giá khác có thể đưa ra các quyết định hơi khác nhau về đánh giá tính đủ điều kiện, rủi ro sai lệch và đánh giá độ chắc chắn của bằng chứng. Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên (RCT) được coi là tiêu chuẩn vàng cho y học dựa trên bằng chứng do khả năng sai lệch chọn lọc và hiệu ứng “nhiều” thấp hơn, nhưng đôi khi chúng không khả thi, đặc biệt là trong lĩnh vực phẫu thuật

Tổng quan này cho thấy không có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để đánh giá độ an toàn của ghép mỡ tự thân trong lĩnh vực tái tạo vú cho bệnh nhân ung thư vú. Tuy nhiên, các nghiên cứu quan sát có sẵn không làm giảm kết quả phân tích tổng hợp của chúng tôi; các nghiên cứu bao gồm có giá trị nội tại lớn, với số lượng người tham gia cao.

Trong trường hợp RCT không khả thi để thực hiện, chúng tôi muốn đề xuất các điểm quan trọng để lập kế hoạch và thực hiện các nghiên cứu Cohort trong lĩnh vực phẫu thuật ung bướu, cố gắng hỗ trợ cập nhật mới đánh giá này. Các vấn đề liên quan là Tuyên bố CONSORT để hướng dẫn việc viết bản thảo, định nghĩa khách quan về các kết quả được đánh giá, các phương pháp đo lường chúng, và sự điều chỉnh thích hợp để theo dõi. Dựa trên điều này, điều quan trọng là phân tích kết quả theo thời gian đến sự kiện bằng cách sử dụng các phương pháp phân tích tỷ lệ sống sót, được sử dụng trong công việc của chúng tôi, hoặc số năm theo dõi của con người làm mẫu số cho tỷ lệ xảy ra các sự kiện quan tâm. Tuy nhiên, các RCT tiên tiến với sự theo dõi đầy đủ vẫn có vai trò thiết lập trong việc xác nhận tính an toàn về ung thư của

AFG sau khi tái tạo ung thư vú một cách dứt điểm và tốt hơn nữa tính an toàn của nó liên quan đến phát hiện và giám sát ung thư vú.

Kết luận

Bằng chứng được tìm thấy trong tổng quan này gợi ý rằng AFG ở bệnh nhân ung thư vú là một quy trình an toàn dựa trên dữ liệu từ 2331 bệnh nhân được bao gồm trong 3 bệnh viện đã đóng góp cho phân tích OS và 2629 bệnh nhân trong 6 nghiên cứu đóng góp cho phân tích DFS.

Mặc dù số lượng nghiên cứu nhỏ, nhưng số lượng bệnh nhân được thu nhận là hơn hai nghìn người, góp phần tạo nên sự tin cậy cho các phát hiện của chúng tôi. Bằng chứng này dựa trên các nghiên cứu quan sát; hầu hết chúng đều được lập kế hoạch và thiết kế tốt để đối phó với các yếu tố gây nhiễu chính dẫn đến kết quả đáng tin cậy. Các nghiên cứu ngẫu nhiên trong lĩnh vực này khá khó thực hiện vì số lượng các biến cố ung thư học như tử vong và tái phát tại chỗ ở bệnh nhân ung thư vú thấp; Hơn nữa, các vấn đề kinh tế với việc lập kế hoạch, tổ chức và thực hiện một nghiên cứu ngẫu

nhien với thời gian theo dõi dài liên quan đến nguồn kinh phí eo hẹp khiến cho việc thực hiện RCT để đánh giá các thủ thuật phẫu thuật gần như bị cấm. Nghiên cứu bổ sung không có khả năng có tác động 1 cách ý nghĩa đến mức độ ảnh hưởng ước tính được quan sát trong tổng quan này. Chúng tôi kết luận rằng AFG an toàn về mặt ung thư và quyết định thực hiện thủ thuật này phải được thực hiện tùy theo kinh nghiệm và mong muốn của bệnh nhân và bác sĩ.

Với các chiến lược tái tạo vú ngày càng phát triển, các bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ vú và bệnh nhân phải đối mặt với những thách thức quan trọng khi đánh giá các lựa chọn phẫu thuật. Việc kết hợp các kết quả ung thư của các phương thức AFG và trình bày các kết quả an toàn sẽ tạo điều kiện thuận lợi đáng kể cho việc ra quyết định cho tất cả các bên liên quan. Nghiên cứu này sẽ đóng góp đáng kể vào việc thúc đẩy việc chăm sóc phục hồi chức năng dựa trên bằng chứng cho bệnh nhân ung thư vú và các ứng cử viên để tái tạo.

NGHIÊN CỨU SO SÁNH TRONG 1 NĂM: ĐÁNH GIÁ SỰ CẢI THIỆN KHẢ NĂNG LƯU GIỮ CỦA MÔ MỠ GHÉP TỰ THÂN KẾT HỢP PHÂN LỚP GIÀU MẠCH MÁU MÔ ĐỆM (SVF)

Người dịch: TS. BS Trần Ngọc Phương Thảo

Nguồn: 2017, 1–11 © 2017 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc. Reprints and permission: journals.permissions@oup.com DOI: 10.1093/asj/sjx115 www.aestheticsurgeryjournal.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hạn chế lớn nhất của phương pháp ghép mỡ tự thân là không lường trước được thể tích mô ghép còn duy trì sau thời gian dài.

Mục tiêu: So sánh kết quả ghép mỡ tự thân vùng mặt có hoặc không kết hợp phân lớp giàu mạch máu trong mô đệm (stromal vascular fraction - SVF)

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu trên 30 bệnh nhân mắt cân xứng gương mặt do teo thể tích không đồng đều. Bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên trải qua quá trình ghép mỡ tự thân với mô mỡ đã xử lý rửa (nhóm chứng) hoặc với nhóm khảo sát là mô mỡ đã rửa kết hợp với pellet mỡ được hút và ly tâm (pellet of centrifuged lipoaspirate), vốn giàu SVF. Bệnh nhân được đánh giá trên lâm sàng và hình ảnh Xquang. 5 bệnh nhân trong mỗi nhóm được chụp cắt lớp vi tính trước và 12 tháng sau phẫu thuật để định lượng khả năng lưu giữ mô ghép. Mô mỡ sau khi hút và quay ly tâm được đánh giá bằng phương pháp miễn dịch đo tế bào dòng chảy (flow cytometry) nhằm xác định tương đối kiểu hình của các tế bào còn tồn tại.

Kết quả: Không có biến chứng lớn nào xảy ra. Kết quả CT 12 tháng sau phẫu thuật chỉ ra rằng những bệnh nhân được sử dụng mô mỡ giàu SVF có khả năng duy trì thể tích tốt hơn đáng kể (với tỷ lệ giảm thể tích là 9,6% so với 24% ở nhóm chứng; $P = 0,013$). Các bác sĩ phẫu thuật thường xuyên đánh giá kết quả thẩm mỹ lâu dài ở mức “tuyệt vời” đối với bệnh nhân trong nhóm ghép mỡ kết hợp SVF (82,5% so với 47,6% đối với nhóm đối chứng). Kết quả thí nghiệm chỉ ra rằng mỗi pellet chứa khoảng 16.000 tế bào gốc có nguồn gốc từ mô mỡ.

Kết luận: Phương pháp cấy mỡ kết hợp SVF là phương pháp an toàn và có khả năng duy trì thể tích mô ghép lâu dài so với phương pháp cấy mỡ đơn thuần. SVF được phân ly khỏi mô mỡ hút bằng cách ly tâm, tách lọc ra số lượng lớn tế bào gốc mà không bị enzyme tiêu hủy.

Mức độ bằng chứng: 2



Cấy mỡ tự thân là một lựa chọn tuyệt vời trong điều trị thiếu hụt mô. Mô mỡ có thể tiếp cận dễ dàng trong lớp mô dưới da và có thể được định hình lại (molded) để lấp đầy các khiếm khuyết. Neuber 1 là tác giả đầu tiên mô tả kỹ thuật cấy ghép mỡ tự thân vào năm 1893; tuy nhiên, việc duy trì thể tích của mô ghép cho đến nay vẫn còn là vấn đề lớn. Kết quả của phương pháp cấy chuyên mô mỡ rất thay đổi và phụ thuộc nhiều vào tay nghề của BS. Vấn đề tiêu mô ghép rất thường gặp và lượng mô tiêu đi lại càng đáng kể theo thời gian.

2

Drs Gontijo-de-Amorim and Charles-de-Sá are Professors of Plastic Surgery, Pontifical Catholic University and Carlos Chagas Post-Graduation Institute; and Professors in the Scientific Department, Ivo Pitanguy Institute, Rio de Janeiro, Brazil. Dr Rigotti is Chief of Plastic and Regenerative Surgery, Regenerative Surgery Unit, San Francesco Clinic, Verona, Italy.

Corresponding Author:

Dr. Natale Ferreira Gontijo-de-Amorim, Rua Visconde de Pirajá, 351 salas 1211 e 1212, Ipanema, Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: natalefga@yahoo.com.br

Yếu tố chính góp phần làm tiêu mô trong quá trình ghép mỡ là không đủ mạch máu nuôi và tế bào chết; các nguyên nhân khác bao gồm tế bào bị phá vỡ cơ học, tổn thương màng do lipid và apoptosis (chết tế bào có lập trình).^{3,4} Mô mỡ giàu tế bào tái sinh hơn tủy xương, chẳng hạn như tế bào gốc. Năm 2001, tế bào gốc có nguồn gốc từ mô mỡ (Adipose derived stem cells-ADSCs) được Zuk và cộng sự xác định là tế bào có khả năng biệt hóa thành một số dòng trung mô. ADSCs có thể được phân lập từ phân lớp giàu mạch máu trong mô đệm (stromal vascular fraction - SVF) của mô mỡ bằng cách xử lý enzyme và nuôi cấy. Các tế bào này bám dính và có thể được nuôi cấy trên đĩa nhựa, không giống như các loại tế bào khác trong SVF. ^{6,7} ADSC có các marker bề mặt đặc hiệu, bao gồm CD73, CD90 và CD105. ADSCs cũng có thể được xác định là không có các kháng nguyên bề mặt CD45, CD34, CD14 hoặc CD11b, CD79 hoặc CD19, và HLA-DR. Các tính chất của ADSCs — bao gồm khả năng tân tạo mạch, tác dụng chống oxy hóa, dung nạp miễn dịch, paracrine (tạm dịch: cận tiết) và điều tiết phản ứng viêm đã được chứng minh trong các thí nghiệm lab cũng như trong các mô hình nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng. ⁷⁻¹⁰

Các tế bào gốc đa năng trong mô mỡ có thể thu được bằng cách hút mỡ mà không bị tổn thương. ⁸⁻¹⁰ Các nhà nghiên cứu đã ứng dụng các kỹ thuật để thu thập và cô lập tế bào, ứng dụng công nghệ mô tạo ra và phát triển các tế bào gốc toàn năng có nguồn gốc từ mô mỡ (ADSCs) dùng cho mục đích thẩm mỹ và phục hồi ¹¹⁻¹⁵. Cây mỡ tăng cường ADSCs- còn gọi là cây mỡ tăng cường tế bào - có nhiều ưu điểm nổi bật so với phương pháp cấy mỡ truyền thống. Mô mỡ hút chỉ có gần một phần hai các tế bào gốc trung mô chứa trong mỡ toàn phần ^{16,17}. Vấn đề khó khăn trong việc dự đoán lượng mô mỡ bị tiêu đi sau khi cấy được cho là có liên quan đến sự thiếu hụt ADSCs ⁹. Do đó, nhiều tác giả ủng hộ kỹ thuật cấy mỡ hỗ trợ tế bào trong tạo hình thẩm mỹ. ¹⁸⁻²¹

Mục tiêu của nghiên cứu này là nhằm so sánh kết quả của phương pháp cấy mỡ tiêu chuẩn và các phương pháp cấy mỡ tăng cường tế bào gốc, với mô mỡ được rửa và làm giàu SVF. Các phát hiện của chúng tôi có ý nghĩa tiềm năng cho điều trị phục hồi các thiếu hụt thể tích mặt.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chọn mẫu & Thiết kế nghiên cứu

Trong nghiên cứu lâm sàng RCT tiền cứu này, từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 7 năm 2015,

có 30 bệnh nhân đã trải qua ghép mỡ nhằm cải thiện teo thể tích mặt. Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Ủy ban Điều tra Đạo đức Brazil (số giấy phép 28063) và Cơ quan Đăng ký Thử nghiệm Lâm sàng Brazil và được tiến hành theo Tuyên bố của Helsinki. Những bệnh nhân bị biến dạng khuôn mặt do cắt bỏ khối u, hội chứng Parry-Romberg hoặc chấn thương được đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân có bệnh lý lâm sàng không ổn định, bao gồm bệnh đái tháo đường type 2, tăng huyết áp không kiểm soát, rối loạn nhịp tim hoặc bất thường về đông máu, được loại trừ. Những bệnh nhân hiện đang hút thuốc hoặc trước đó đã trải qua quá trình phục hồi thể tích của khuôn mặt, chẳng hạn như bằng phương pháp cấy mỡ hoặc tiêm chất làm đầy, cũng không được chọn vào. Các bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên để trải qua phương pháp cấy mỡ truyền thống với mô mỡ đã được rửa (nhóm đối chứng) hoặc cấy mỡ có hỗ trợ tế bào với mô mỡ được bổ sung SVF (nhóm khảo sát). Việc lựa chọn ngẫu nhiên được tiến hành một cách khách quan theo thứ tự với phần mềm có sẵn tại <http://www.randomization.com>. Những bệnh nhân đủ điều kiện được mời gọi tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân được thông báo rõ ràng về lợi ích, rủi ro và biến chứng phẫu thuật, và tất cả bệnh nhân đều có văn bản ký đồng thuận.

Thể tích mô mỡ được cấy chuyển được xác định bằng cách so sánh thể tích hai bên mặt, nhằm đạt mục tiêu hai bên mặt cân xứng. Mọi kỹ thuật cấy ghép mô mỡ đều được thực hiện bởi 1 bác sĩ phẫu thuật (N.F.G.A). Tất cả bệnh nhân đều được khám tiền phẫu, bao gồm làm các xét nghiệm, công thức máu, khám tim mạch và chụp hình. Trong số các BN bị hội chứng Parry-Romberg và di chứng tai nạn, 5 BN được lựa chọn ngẫu nhiên từ mỗi nhóm để chụp CT khảo sát trước và sau phẫu thuật 12 tháng

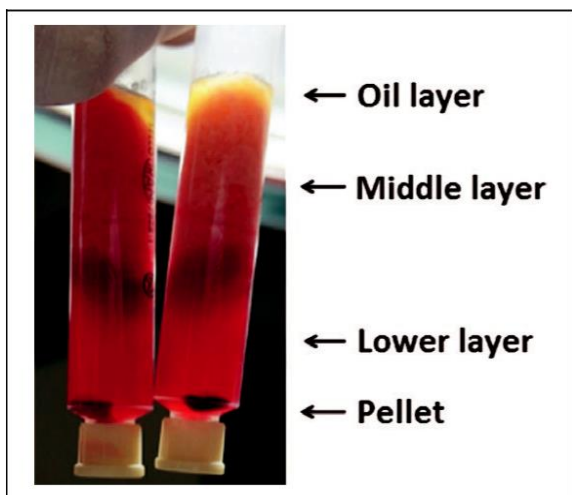
Quy trình phẫu thuật và xét nghiệm

Bệnh nhân được gây tê tại chỗ và gây tê vùng tại BV trước khi làm phẫu thuật. BN thuộc cả hai nhóm đều trải qua chung quy trình lấy mỡ và cấy chuyển. BN trong nhóm cấy mỡ tăng cường tế bào gốc được nhận mỡ tự thân được tăng cường SVF.

Quá trình hút mỡ.

Da phần bụng dưới được sát khuẩn với Chlorhexidien và nước muối sinh lý bình thường. Sau đó vùng bụng dưới của BN (vùng cho mỡ) được tiêm bằng kim tủy sống cỡ 22 với thuốc tê 0,5% lidocain và epinephrine (nồng độ 1:500,000), với mức độ bơm tương ứng với 1ml tương đương 1 ml mô mỡ được hút. Khoảng 200

mL mô mỡ được hút với ống bơm cùn (đường kính 3mm, độ dài 20 cm)(tip, 3B; Richter, São Paulo, Brazil) được gắn vào ống bơm 10ml Luer-lock. Áp suất âm nhẹ được tạo ra bằng cách từ từ rút piston bằng tay.



Hình 1. Sau khi ly tâm mỡ, 4 lớp được quan sát thấy: lớp trên cùng là một lớp dầu; lớp giữa bao gồm các mô đặc màu vàng với một vài đốm máu; lớp dưới bao gồm máu, chất lỏng thấm vào và dung dịch rửa; và một viên pellet, tương ứng với lớp mô đệm giàu mạch máu (SVF). Quá trình phân tách này được thực hiện chỉ qua 1 đợt ly tâm.

Quy trình xử lý và bổ sung SVF (nhóm khảo sát)

Đối với mỗi bệnh nhân, mô mỡ được hút vào ống tiêm 10 mL được tách thành 2 nhóm. Một nửa số mỡ được xử lý bằng cách rửa và tách trọng lực, như trong nhóm đối chứng. Một nửa còn lại được xử lý bằng cách ly tâm để có thể phân lập SVF. Cụ thể, các ống tiêm chứa mỡ được đậy nắp và đặt trong máy ly tâm (Máy ly tâm IEC Medilite, Thermoelectron Corporation, Byron Medical, Waltham, MA) được đặt ở 3000 vòng / phút (1286g) trong 3 phút. Sau khi ly tâm, 4 lớp được quan sát: (1) một lớp dầu phía trên (chiếm ưu thế hơn so với mẫu mô mỡ được để lắng nhờ trọng lực); (2) lớp giữa là lớp mô đặc màu vàng (với ít đốm máu hơn ở nhóm còn lại); (3) lớp dưới là máu và dung dịch rửa; và (4) một viên pellet dưới cùng tương ứng với SVF. Toàn bộ quy trình thực hiện chỉ trong một đợt ly tâm. Pellet SVF này bao gồm các tế bào gốc, các yếu tố tăng trưởng, cytokine và được phân tách bằng cơ học chứ không phải bằng quá trình xử lý bằng enzym (Hình 1). Mô mỡ được làm giàu tế bào bằng cách thêm pellet SVF từ mẫu

Quy trình cấy mỡ tiêu chuẩn (nhóm chứng)

Mỡ được hút vẫn còn trong ống bơm tiêm Luer-lock, được rửa bằng nước muối để loại bỏ máu và các mảnh vụn tế bào, sau đó được để phân tách bằng trọng lực.

đã ly tâm vào ống tiêm 10 mL có chứa chất béo đã rửa (tức là 1 pellet trên 10 mL mô mỡ đã rửa). Viên pellet SVF được hoàn nguyên nhẹ nhàng trong chất béo đã rửa sạch bằng cách kết nối ống tiêm khóa Luer 3 mL qua bộ chuyển đổi khóa Luer. Chưa đầy 24 giờ sau khi thu thập mô mỡ, một ống tiêm 10 mL chứa chất béo đã rửa sạch và 1 viên cho mỗi bệnh nhân đã được một nhóm bác sĩ công nghệ sinh học gửi đi phân tích trong phòng thí nghiệm. Các lớp trên và dưới của mỡ quay ly tâm đã được rửa sạch đã được loại bỏ chải thô, và lớp giữa, thường áp dụng để ghép mô mỡ được giữ lại để phân tích.

Cấy mỡ tại vị trí nhận

Các khu vực thiếu hụt thể tích được đánh dấu trước phẫu thuật.

Sau đó, các thần kinh trên ổ mắt, thần kinh dưới ổ mắt, thần kinh cảm được phong bế với 1-2 mL lidocain 2%. Các vết đâm kim nhỏ ở da được thực hiện bằng kim cỡ 18 dọc theo đường chân tóc thái dương và ở cạnh bên của sụn cánh mũi. Mỡ được tiêm vào các vị trí mục tiêu này bằng một ống thông Coleman có đầu cùn 3 mm được kết nối với một ống tiêm 3 mL. Kỹ thuật ngược dòng đa kênh được thực hiện; mục đích là lắng đọng chất béo đồng nhất ở nhiều lớp dưới da. Mô mỡ được cấy vào để điều chỉnh sự thiếu hụt thể tích và khôi phục lại sự cân xứng với phần không bị ảnh hưởng của khuôn mặt. Quy trình cấy mỡ được thực hiện cẩn trọng nhằm tránh những sửa chữa quá mức, có thể làm sai lệch các đánh giá tiếp theo về việc ghép. Các điểm tiếp cận ống thông đã được đóng lại bằng chỉ nylon 6.0

Đánh giá thể tích khuôn mặt sau phẫu thuật

Phân tích lâm sàng (quan sát và sờ nắn) và CT được thực hiện 12 tháng sau khi cấy mỡ để đánh giá mảnh ghép. Ủy ban đạo đức cho rằng chỉ định chụp CT được thực hiện hạn chế ở những bệnh nhân bị biến đổi xương. Do đó, 5 bệnh nhân có biểu hiện xương do hội chứng Parry-Romberg

hoặc chấn thương đã được chọn lọc từ các nhóm đối chứng và làm khảo sát để tiến hành CT.

Tất cả bệnh nhân đều được chụp ảnh trước và khoảng 12 tháng sau phẫu thuật và được 5 bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ có kinh nghiệm đánh giá độc lập (4 nam, 1 nữ; tuổi trung bình, 45 tuổi; tất cả > 10 năm). Các bác sĩ phẫu thuật hoàn toàn không biết các BN thuộc nhóm nào, và không bác sĩ phẫu thuật nào là tác giả của bài báo này. Các bác sĩ phẫu thuật cho điểm cải thiện thể tích của vùng được điều trị theo thang điểm từ 1 đến 10 (xuất sắc, 9-10; tốt, 7-8; đạt yêu cầu 5-6; không đạt yêu cầu, 1-4).

Phân tích mô học

Phân tích tế bào mỡ và ADSCs trong nhóm mô mỡ hút và rửa theo phương pháp thông thường (nhóm chứng)

Mỡ hút đã rửa sạch được chuyển vào các ống 50 mL và đem cân. Sau khi gan, mỗi mẫu bao gồm 3 lớp: lớp dầu ở trên, lớp mô mỡ ở giữa và tế bào máu. Phần dầu được thu thập, các tế bào máu được loại bỏ và lớp mô mỡ được giữ lại cho các phân tích tiếp theo. Tế bào mỡ trong phần dầu được đếm trong buồng Neubauer dưới kính hiển vi soi ngược (TS100, Nikon, Nhật Bản) và được chụp với máy ảnh chuyên biệt (MicroPublisher 5.0 & 3.3 RTV, QImaging Corporation, Canada).

Mô mỡ còn lại được rửa bằng nước muối đệm phosphat (PBS) để loại bỏ các tế bào máu còn sót lại và được ly giải với collagenase I (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) theo tỷ lệ 1,76 mg enzyme trên mỗi gam mô, trong 30 phút ở 37 ° C, có rung. Alpha-MEM (môi trường thiết yếu tối thiểu; LGC Biotechnology) bổ sung 10% huyết thanh thai bò (FBS; LGC Biotechnology, São Paulo, Brazil) đã được thêm vào theo tỷ lệ 1: 2 để ức chế hoạt động của enzym. Sau khi ly tâm ở 700g trong 10 phút, người ta quan sát thấy 3 lớp: lớp dầu trên cùng chứa các tế bào mỡ, (2) phần giữa bao gồm chất nền ngoại bào không bị ly giải, và (3) một viên các tế bào nhỏ (ví dụ: tế bào nội mô, nguyên bào mỡ và tế bào gốc trung mô). Lớp tế bào mỡ trên được đếm và chụp ảnh lại.

Các tế bào trong pellet được đếm trong buồng Neubauer, và sự biểu hiện của các phân tử trên bề mặt và trong tế bào được đánh giá bằng phép đo tế bào dòng chảy. Để bắt giữ các tế bào trung mô, các pellet tế bào được ủ với các kháng thể đơn dòng liên hợp trong 30 phút, bao gồm các kháng thể: anti-CD31-FITC (fluorescein isothiocyanate), anti-CD146-PE (phycoerythrin), anti-CD34-PE-

Cy5, anti-CD45- FITC, chống CD90-PE, chống CD73-FITC, chống CD13-PE và chống CD49d-PE-Cy5 (tất cả, BD Biosciences, San Diego, CA). Sau đó, các tế bào được rửa sạch và cố định bằng BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences), và phân tích tế bào dòng chảy được tiến hành bằng hệ thống FASCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA). Tổng số ít nhất 70.000 sự kiện đã được thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm CELLQuest (Becton Dickinson).

Phân tích ADSCs trong pellet sau khi được phân ly cơ học (nhóm nghiên cứu)

Hai quần thể tế bào được phân biệt trong các pellet sau khi ly tâm: các tế bào tạo máu không thể sống được biểu hiện CD45, CD14 và CD16 và các ADSCs khả thi biểu hiện CD105, CD90, CD73, CD146 và CD34 nhưng không phải CD45. Các quần thể tế bào được phân tích bằng thiết bị FACScanto (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) được trang bị phần mềm FACS Diva 4.0. Đồng thời, các tế bào cũng được nhuộm bằng dung dịch Tuerk (Sigma-Aldrich) và được định lượng trên máy đo huyết cầu (hemocytometer) dưới kính hiển vi. Tổng số tế bào trong pellet được xác định để thu được số lượng tế bào gốc tương đối và tuyệt đối.

ADSCs in vitro được cảm ứng để biệt hóa thành các dòng tạo xương hoặc dòng tạo mỡ, như Zuk và cộng sự đã mô tả. Để biệt hóa thành nguyên bào mỡ, các tế bào được nuôi cấy trong các đĩa 24 giếng chứa 1 mL môi trường Dulbecco Modified Eagle Medium (HyClone Laboratories, Logan, UT) được bổ sung 10% FBS, 1 mM dexamethasone (Sigma-Aldrich), 0,5 mM 3-isobutyl -1-methylxanthine (Sigma-Aldrich), 10 mM insulin người (Humulin N; Eli Lilly & Co, Indianapolis, IN), và 0,2 mM indomethacin (Sigma-Aldrich). Môi trường cảm ứng được thay đổi hai lần mỗi tuần. Sau 14 ngày nuôi cấy, tế bào được cố định bằng 4% paraformaldehyde, rửa bằng PBS, và nhuộm bằng dung dịch 0,5% Oil Red O (Sigma-Aldrich) để đánh giá khả năng lưu trữ chất béo. Để biệt hóa thành tế bào tạo xương, tế bào được nuôi cấy trong các đĩa 6 giếng chứa 2 mL DMEM-glucose thấp (LGC) được bổ sung 10% FBS, 10 nM dexamethasone (Sigma-Aldrich), 10 mM β -glycerophosphate (Sigma-Aldrich), và 50mM of l-ascorbicacid2-phosphate (Sigma-Aldrich). Môi trường cảm ứng được thay đổi hai lần mỗi tuần. Sau 14 ngày nuôi cấy, tế bào được cố định bằng 4% paraformaldehyde, rửa bằng

PBS, và nhuộm bằng Alizarin Red S 1% (pH 4,2; Sigma-Aldrich).

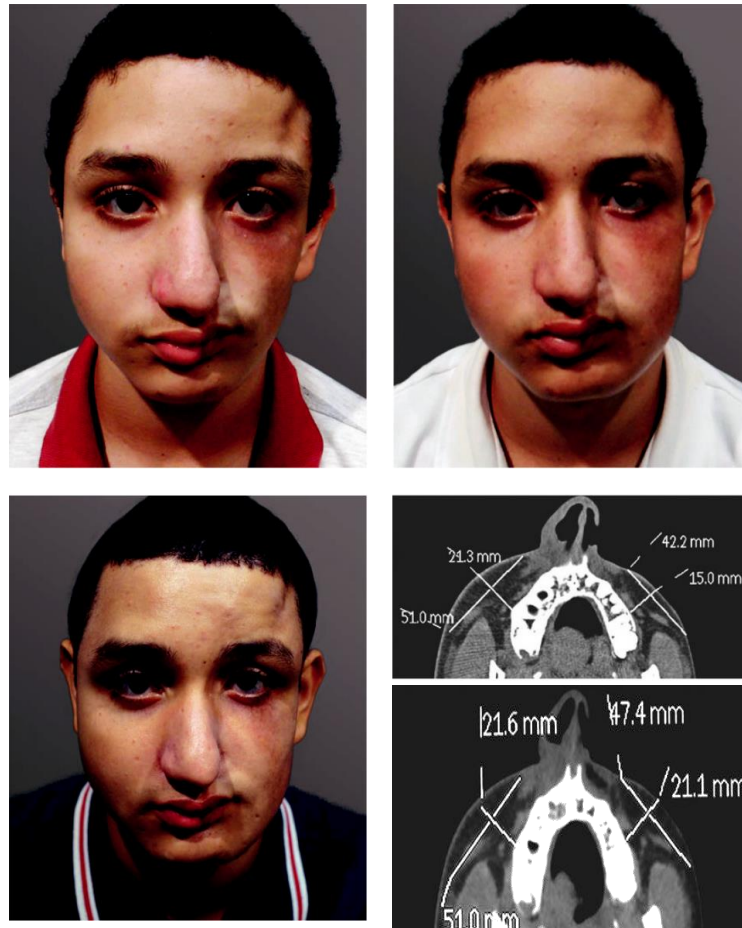
Sự chết tế bào theo lập trình (apoptosis) và khả năng sống sót của tế bào được xác định bằng các xét nghiệm annexin V-FITC và propidium iodide (FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I, BD Pharmingen San Jose, CA, USA), theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phân tích thống kê

Phép kiểm t-test không bắt cặp được thực hiện để đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Kiểm tra tham số (parametric test) được áp dụng vì các biến có phân biệt Gaussian. Kết quả được biểu thị bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn chuẩn (SD). Khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định là $P < 0,05$. Phần mềm được sử dụng để thực hiện phân tích thống kê là Prisma Graph Pad., Version 7.0 (La Jolla, CA, USA).

KẾT QUẢ

Nghiên cứu này có tổng số 30 bệnh nhân (16 nữ, 14 nam) đã trải qua quá trình hút mỡ và cấy mỡ mặt. Độ tuổi của họ dao động từ 20-55 tuổi trong nhóm chứng (trung bình 39,67 tuổi; SEM, 2,681) và từ 27-60 tuổi trong nhóm khảo sát (trung bình 42,40 tuổi; SEM, 2,636). Chỉ số khối cơ thể (BMI) dao động từ 24,6 đến 30,9 kg / m² ở Nhóm A (nhóm chứng) (trung bình 27,89 kg / m²; SEM, 0,539) và từ 25,6 đến 33,2 kg / m² ở Nhóm B (nhóm khảo sát) (trung bình 29,89 kg / m²; SEM 0,659). Năm bệnh nhân từ mỗi nhóm bị Hội chứng Parry-Romberg và di chứng chấn thương được đánh giá bằng phim CT trước và sau phẫu thuật. Sáu người đàn ông (40%) và 9 phụ nữ (60%) được chỉ định ngẫu nhiên để trải qua quá trình cấy mỡ truyền thống (nhóm chứng).



Hình 2. (A) Người đàn ông 18 tuổi mắc hội chứng Parry-Romberg này đã được cấy 70mL mỡ tự thân vào mặt (nhóm chứng). (B) Sáu tháng và (C) 2 năm sau phẫu thuật. Bệnh nhân cũng được chụp cắt lớp vi tính (D) trước phẫu thuật và (E) 1 năm sau phẫu thuật. Kết quả CT cho thấy sự giảm thể tích của mô được truyền xuống còn 60 mL (tức là mất 15% thể tích) sau 1 năm cấy mỡ.

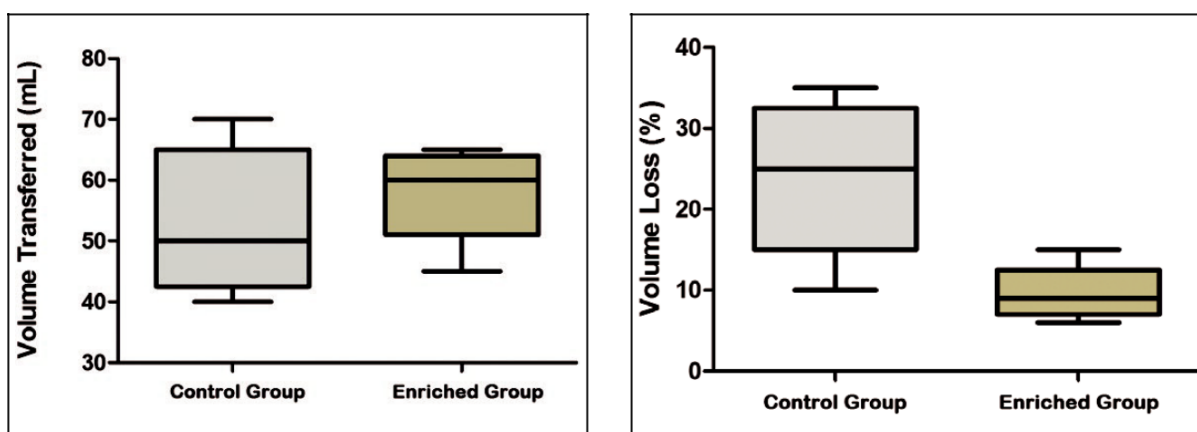
Trong nhóm này có 2 bệnh nhân mắc hội chứng Parry-Romberg, 8 bệnh nhân bị di chứng chấn thương vùng mặt, và 5 bệnh nhân bị thiếu hồng sau các thủ thuật hay phẫu thuật, bao gồm phẫu thuật cắt u. Thể tích trung bình của chất béo được truyền ở nhóm bệnh nhân này là 53 mL (SEM, 5.385 mL; khoảng, 40-70 mL) (Hình 2). Tám nam giới (53%) và 7 phụ nữ (47%) được chỉ định ngẫu nhiên để trải qua quá trình cấy mỡ tăng cường SVF (nhóm khảo sát). Nhóm này bao gồm 3 bệnh nhân mắc hội chứng Parry-Romberg, 7 bệnh nhân bị di chứng chấn thương vùng mặt và 5 bệnh nhân bị thiếu hồng sau phẫu thuật. Thể tích trung bình của mô mỡ tăng cường SVF được truyền trong nhóm bệnh nhân này là 58 mL (SEM, 3,521 mL; khoảng, 45-65 mL) (Hình 3). Mặc dù một số bệnh nhân bị thiếu hụt thể

tích nghiêm trọng hơn những bệnh nhân khác, tất cả các bệnh nhân đều được cấy mỡ bằng kỹ thuật đa kênh và thể tích trung bình của mỡ ghép ở các nhóm là tương đương nhau ($P = 0,46$) (Hình 4A).

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 39,67 tuổi trong nhóm chứng (SEM, 2,681 tuổi; dao động từ 39,20 đến 55 tuổi) và 42,40 tuổi ở nhóm khảo sát (SEM, 2,636 tuổi; khoảng dao động từ 27-60 tuổi). Chỉ số khối lượng cơ thể trung bình (BMI) là 27,89 kg / m² ở nhóm chứng (SEM, 0,539 kg / m²; dao động từ 24,6-30,9 kg / m²) và 29,89 kg / m² ở nhóm khảo sát (SEM, 0,659 kg / m²; dao động từ 25,6 - 33,2 kg / m²). Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm xét theo tuổi và BMI.



Hình 3. (A, C) Người phụ nữ 26 tuổi mắc hội chứng Parry-Romberg này đã được cấy ghép (65 mL) với mỡ tự thân tăng cường SVF (nhóm khảo sát). (B, D) Hai năm sau phẫu thuật. Bệnh nhân cũng được chụp CT (E) trước phẫu thuật và (F) 1 năm sau phẫu thuật. Bệnh nhân này bị giảm thể tích 6% sau 1 năm, dựa trên kết quả chụp CT. Bên mặt được cấy mỡ tăng cường tế bào có các đặc điểm mô tương tự như mặt bên không bị ảnh hưởng, không có bằng chứng về u nang, xơ hóa hoặc vi vôi hóa.



Hình 4. Thê tích mỡ được cấy chuyên và tỷ lệ phần trăm thê tích còn lại ở 10 bệnh nhân (5 bệnh nhân mỗi nhóm) mắc hội chứng Parry-Romberg hoặc di chứng chấn thương đã được chụp CT. Bệnh nhân trong nhóm đối chứng nhận mô mỡ đã qua xử lý thông thường, và bệnh nhân trong nhóm khảo sát được cấy mỡ tăng cường SVF. (A) Thê tích chất béo trung bình được cấy chuyên là 53 mL (SEM, 5,385 mL) ở nhóm đối chứng và 58 mL (SEM, 3,521) ở nhóm khảo sát ($P = 0,46$). (B) Phần trăm khối lượng bị mất từ các mảnh ghép 1 năm sau phẫu thuật. Bệnh nhân ở nhóm khảo sát có khả năng giữ lại mô ghép mỡ nhiều hơn so với bệnh nhân ở nhóm chứng (giảm thê tích trung bình ở nhóm khảo sát là 9,6%; SEM, 1,5%; so với nhóm chứng là 24%; SEM, 4,3%; $P = 0,002$).

Bảng 1. Đánh giá bằng hình ảnh mù của 5 bác sĩ phẫu thuật tạo hình trước phẫu thuật và 12 tháng sau phẫu thuật

Số thứ tự của phẫu thuật viên	Tuyệt vời (%)	Tốt (%)	Hài lòng (%)	Không Hài lòng (%)
1	46.70	52.4	0.9	0
2	45.00	50	5	0
3	45.6	42.3	12.1	0
4	48.5	38.3	13.2	0
5	52.0	36.60	11.4	0
Trung bình	47.56	43.92	8.52	0
1	78.90	19.3	1.8	0
2	84.20	12.2	3.6	0
3	87.3	10.4	3.3	0
4	75.0	20.5	4.5	0
5	82.30	12.30	5.4	0
Trung bình	82.50	14.18	3.65	0

Kết quả được đánh giá theo thang điểm từ 1-10, với: tuyệt vời 9-10đ, tốt 7-8đ, hài lòng 5-6đ, không hài lòng 1-4đ

Đánh giá lâm sàng

Bệnh nhân được chụp ảnh trước phẫu thuật và trung bình 1,5 năm sau phẫu thuật (khoảng, 1-2 năm) để đánh giá lâm sàng bởi 5 bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ. Kết quả đánh giá mù này được trình bày trong Bảng 1. Kết quả thẩm mỹ lâu dài được cho là “xuất sắc” thường xuyên hơn đối với bệnh nhân ở nhóm khảo sát (trung bình, 82,5%) so với bệnh nhân trong nhóm chứng (trung bình, 47,6%).

Phân tích phim CT

Ở nhóm chứng, 2 bệnh nhân hội chứng Parry-Romberg và 3 bệnh nhân di chứng chấn thương được chụp CT. Trong nhóm khảo sát, 3 bệnh nhân mắc hội chứng Parry-Romberg và 2 bệnh nhân bị di chứng chấn thương được chụp CT. Kết quả hình ảnh 3D trước phẫu thuật và 12 tháng sau phẫu thuật của BN đại diện của hai nhóm được mô tả trong Hình 2D-E và 3 E-F.

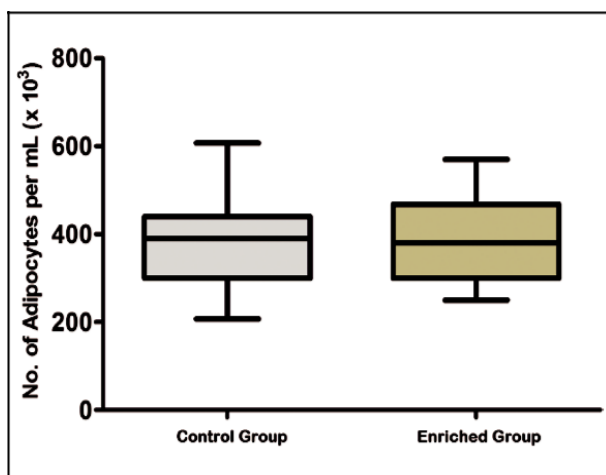


Figure 5. Histologic quantification of intact adipocytes in aspirated adipose tissue processed by washing in both groups (ie, prior to SVF supplementation in the enriched group). Mean cell count in the control group was 379,300 cells/mL (SEM, 25,590 cells/mL; range, 207,500-607,500 cells/mL). Mean cell count in the enriched group was 387,600 cells/mL (SEM, 28,120 cells/mL; range, 250,000-570,000 cells/mL) ($P = 0.83$).

Năm bệnh nhân thuộc Nhóm A và B đã trải qua quá trình quét cắt lớp 3D. Các lát cắt ở khu vực được điều trị bằng phương pháp cấy mỡ tiêu chuẩn (Nhóm A) và phương pháp cấy mỡ làm giàu SVF (Nhóm B) cho thấy các đặc điểm mô tương tự như các đặc điểm của mô bên lành. Cụ thể, u nang, xơ hóa và vôi hóa không có ở vị trí tiếp nhận của bệnh nhân ở cả hai nhóm.

Mười hai tháng sau phẫu thuật, kết quả CT chứng minh rằng 5 bệnh nhân trong nhóm chứng bị giảm thể tích ở vị trí nhận mô cấy ghép nhiều hơn đáng kể so với 5 bệnh nhân trong nhóm khảo sát (giảm thể tích trung bình, ở nhóm chứng: 24%; SEM, 4,3%; giảm thể tích trung bình ở nhóm khảo sát: 9,6%; SEM, 1,5%; $P = 0,013$) (Hình 4B).

Trong nhóm chứng, 2 bệnh nhân mắc hội chứng Parry-Romberg được chụp CT có mức giảm thể tích trung bình là 15%; 3 bệnh nhân bị di chứng chấn thương có mức giảm thể tích trung bình là 30% (Hình 2D-E, 3 E-F và 4A-B). Trong nhóm khảo sát, 3 bệnh nhân mắc hội chứng Parry-Romberg được chụp CT có mức giảm thể tích trung bình là 8%, và 2 bệnh nhân có di chứng chấn thương có mức giảm thể tích trung bình là 12%.

Chất lượng da được cải thiện tại các địa điểm nhận mô mỡ kết hợp SVF. Sự cải thiện này được thực hiện khi khám lâm sàng, so sánh với chất lượng da trước phẫu thuật. Không có biến chứng nặng nào

được ghi nhận, chẳng hạn như nhiễm trùng, sốc nhiễm trùng, viêm mô tế bào, thuyên tắc mỡ hoặc thiếu máu. Bệnh nhân ở cả hai nhóm chỉ trải qua những biến cố thoáng qua, chẳng hạn như bầm máu và phù nề, là những kết quả thường thấy của việc cấy mỡ trong giai đoạn đầu hậu phẫu.

Loại TB	Mô mỡ	Pellet
Mean \pm SD percentage of CD45+ TB ^a	2.5 \pm 0.8	8.7 \pm 1.3
Mean \pm SD percentage of CD45- CD31+ TB ^b	4.7 \pm 1.6	6.5 \pm 2.0
Mean \pm SD percentage of CD45- CD34+ TBs ^c	4.2 \pm 0.9	4.1 \pm 1.9
Mean \pm SD percentage of CD45- CD106+ CD90+ CD73+ CD105+ TB ^c	4.3 \pm 1.2	4.6 \pm 1.6

Bảng 2. Tỷ lệ phần trăm của tế bào tạo máu (CD45+) và tế bào không tạo máu (CD45-) trong mô mỡ rửa và trong pellets. SD, độ lệch chuẩn. a Tế bào tạo máu. b Tế bào nội mô. C Tế bào trung mô.

Đánh giá mô học về ADSCs và tế bào mỡ

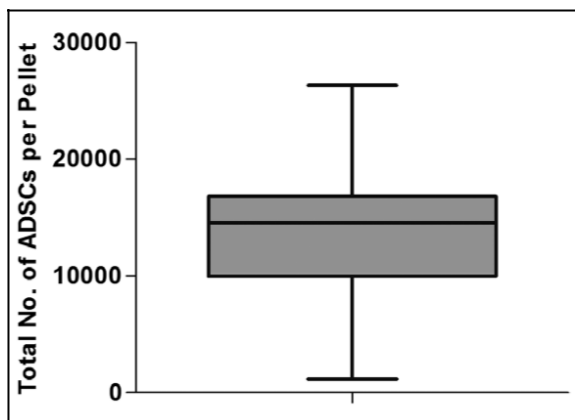
Các tế bào tạo máu (CD45+) và tế bào không tạo máu (CD45-) ở lớp giữa của mỡ hút được xử lý thông thường và trong pellet của mỡ hút được xử lý bằng cách ly tâm được so sánh định lượng. Ở lớp giữa, chúng tôi quan sát thấy nhiều tế bào mỡ nguyên vẹn với hình thái bề mặt được bảo tồn. Sự nguyên vẹn của tế bào mỡ được xác định bằng cách đếm và chụp ảnh tế bào mỡ trong Phòng Neubauer sử dụng kính hiển vi soi ngược (Nikon TS100). Các tế bào mỡ nguyên vẹn có thể sống trong mô mỡ không ly tâm (tức là, trong mô mỡ của nhóm đối chứng và một nửa số mô mỡ của nhóm khảo sát) được định lượng bằng mô học. Mật độ tế bào trung bình là 386.838 tế bào / mL (phạm vi, 210.000-600.000 tế bào / mL) (Hình 5).

Trong pellet sau khi ly tâm, tỷ lệ cao ADSCs (CD45- CD106 + CD90 + CD73 + CD 105+) và tế bào nội mô (CD45- CD31+) được tìm thấy (bảng 2).

Sau khi phân tích pellet trong phòng thí nghiệm, người ta thấy rằng lớp pellet này rất giàu ADSC. Kết quả đo tế bào dòng chảy của 25 pellet chỉ ra rằng phần này chứa trung bình 16.204 tế bào trung mô với các phân tử bề mặt biểu hiện: CD105 + CD106 + CD90 + CD73 + CD146 + CD14- CD45- CD34 + CD31 + (SD, 5516 tế bào; phạm vi dao động từ 3100-25.150 tế bào) (Hình 6).

BÀN LUẬN

Các ứng dụng của cấy mỡ tự thân trong phẫu thuật thẩm mỹ đã thay đổi kể từ khi mô mỡ được phát hiện có nhiều tế bào gốc của người trưởng thành (tức là ADSC) .5-6 Quá trình hút mỡ làm



Hình 6. Biểu diễn định lượng tế bào trung mô trong 25 pellet, mỗi pellet thu được bằng cách ly tâm 10 mL mỡ. Tế bào trung mô (CD105 + CD90 + CD73 + CD146 + CD14- CD45- CD34+) được phân tích bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy, trung bình có 16.204 tế bào trung mô (SD, 5.516 tế bào; phạm vi dao động từ 3100-25.150 tế bào). Các tế bào trong tập hợp con (Cell subpopulations) không được phân tích.

Do đó, cấy mỡ tăng cường tế bào với mô mỡ được bổ sung ADSCs trước khi cấy ghép, có thể mang lại kết quả lâu dài hơn. Một số đặc tính chuyển hóa của ADSCs, bao gồm tiềm năng tạo mạch, tác dụng chống oxy hóa, dung nạp miễn dịch, điều biến paracrine và phản ứng viêm, đã được chứng minh là có ảnh hưởng tích cực đến mô ghép và vùng lân cận.⁷ Các kỹ thuật làm đầy bằng mô mỡ khác nhau đã được mô tả trong những năm gần đây, ^{22,23} nhưng không có quy trình nhất định nào được tất cả các bác sĩ áp dụng. Hơn nữa, cho đến nay vẫn còn thiếu nhất quán về các kỹ thuật xử lý mô mỡ nhằm tối ưu hóa khả năng tồn tại và lưu giữ mô ghép.

Trong nghiên cứu này, kết quả được so sánh giữa những bệnh nhân trải qua quá trình phục hồi thể tích khuôn mặt với phương pháp cấy mỡ truyền thống và những bệnh nhân được cấy mỡ kết hợp SVF. Chúng tôi nhận thấy rằng các tế bào tái sinh tập trung trong viên pellet mỡ sau ly tâm. Các tác giả khác đã chỉ ra rằng quá trình ly tâm bảo tồn các tế bào SVF và các yếu tố tăng trưởng hòa tan trong nước. ^{23,24} Dựa trên kết quả phân tích lâm sàng

giảm mật độ của ADSC. Sự giảm mật độ tế bào tương đối này cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến việc kém duy trì mô mỡ cấy ghép trong thời gian dài.

và CT trong nghiên cứu này, nhóm đối chứng bị mất thể tích nhiều hơn nhóm được khảo sát trong khoảng 1 năm theo dõi. Mặc dù chúng tôi nhận thấy khả năng duy trì mô ghép kém hơn ở những bệnh nhân thuộc nhóm chứng, việc lấy mô ghép ở những bệnh nhân này tốt hơn so với những bệnh nhân được điều trị tương tự được mô tả trong các nghiên cứu khác (phạm vi mất thể tích, 40-60%). ¹³⁻¹⁵ Chúng tôi cho rằng sự khác biệt này, một phần là do kỹ thuật cấy mỡ của chúng tôi trong nhiều kênh - tức là kỹ thuật định hình mỡ Coleman (Coleman's lipostructural technique). ^{13,25,26} SVF có thể được thu nhận trong viên chất béo được ly tâm, bao gồm các tế bào máu, đại thực bào, nguyên bào sợi, tế bào

Ngoại mạch (pericyte), tế bào nội mô và ADSC. ²⁶ Trong khi 1 g mô mỡ kết hợp SVF tạo ra gần 5.000 ADSC, cùng một khối lượng mỡ hút chứa khoảng một nửa số lượng tế bào này.¹⁸ Do đó, chúng tôi đã làm giàu mô mỡ đã rửa sạch bằng SVF từ mỡ hút ly tâm để cung cấp nguồn ADSC phong phú hơn đến mô nhận. Chiến lược tăng cường tế bào này đã tăng số lượng ADSC lên khoảng 16.000 tế bào trên mỗi mL mỡ ban đầu (Hình 6). Kết quả này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây, phát hiện của chúng tôi cho thấy việc tăng cường SVF làm tăng hiệu quả của ghép mỡ tự thân và tạo ra các mô ghép có tỷ lệ sống sót cao hơn và cải thiện khả năng duy trì thể tích, so với mô mỡ không được tăng cường tế bào.¹⁸⁻²⁰

Chúng tôi phân lập SVF bằng cách ly tâm, được mô tả là một dạng làm giàu ADSC năng suất thấp, so với quá trình phân hủy bằng enzym.²⁷ Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng làm giàu SVF bằng cách xử lý bằng enzym là một quy trình ít tái tạo hơn và tốn kém hơn, có thể phá hủy các yếu tố tăng trưởng và cytokine trong mô mỡ. Vào thời điểm thu được mô mỡ, các tế bào được bao quanh bởi một khung glycoprotein của các yếu tố mô. Quá trình phân hủy chất nền, đặc biệt với collagenase, loại bỏ khung protein này.²⁸ Hơn nữa, quá trình xử lý bằng enzym với collagenase làm giảm khả năng tồn tại của tế bào, như đã lưu ý trong các quy trình phòng thí nghiệm về nuôi cấy tế bào sơ

cấp.28 Tách cơ học SVF bằng ly tâm có thể tái sản xuất và không tốn kém, được cho là phương pháp khuyến nghị cho các mẫu mô ghép có khối lượng lớn. 28-34

Tầm quan trọng của việc bảo tồn ngách (niche) tế bào gốc chỉ mới được công nhận gần đây. Việc duy trì lượng cytokine và các yếu tố tăng trưởng là rất quan trọng đối với các tương tác giữa các tế bào, 35 và sự tồn tại của mô ghép mỡ phụ thuộc nhiều vào các yếu tố ngoại bào hơn là sự hiện diện của một lượng lớn các ADSCs cô lập.36

Các tế bào của SVF thể hiện các đặc tính sinh học của tế bào gốc trung mô, chẳng hạn như tự đổi mới và biệt hóa đa năng. Tuy nhiên, tế bào gốc sinh dưỡng đã được chứng minh là có chức năng hạn chế bên ngoài ngách tế bào gốc.36,37 Trái ngược với quá trình tiêu hóa bằng enzym hoặc nhân rộng tế bào trong ống nghiệm, sự phân ly cơ học của SVF bằng cách ly tâm tạo ra viên SVF được gắn vào giá đỡ mô mỡ hút; điều này dường như có nhiều khả năng nhất để bảo tồn ngách tế bào gốc và hỗ trợ sự tương tác giữa mô mỡ và các tế bào tái tạo bổ sung.

Chúng tôi cho rằng những phát hiện về việc duy trì thể tích trong thời gian dài là để cung cấp toàn diện các tế bào tái sinh (chủ yếu là ADSC), các yếu tố sinh hóa, yếu tố tăng trưởng, cytokine, phân tử tín hiệu và chất nền ngoại bào. Ngoài ra, chúng tôi cấy mỡ bằng phương pháp ghép mỡ cấu trúc (structural fat grafting). Kỹ thuật này đã được chứng minh bởi các tác giả khác là đơn giản trong thao tác, tạo chấn thương tối thiểu và tối đa hóa kết quả thẩm mỹ lâu dài và có thể đoán trước được.25 Trong quá trình theo dõi, chúng tôi cũng lưu ý rằng

chất lượng da và tông màu đã được cải thiện tại các vùng da tiếp nhận mô mỡ kết hợp SVF. Phát hiện này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác. 37,38

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một vài hạn chế. Mẫu bệnh nhân của chúng tôi tương đối nhỏ và chúng tôi bao gồm những bệnh nhân ở nhiều độ tuổi và nhiều chẩn đoán khác nhau (ví dụ, hội chứng Parry-Romberg, chấn thương và khối u). Bệnh nhân trong nhóm được khảo sát cho biết rằng họ nhận thấy sự cải thiện về chất lượng da của họ; tuy nhiên, chúng tôi đã không thực hiện một đánh giá có hệ thống về sự hài lòng của bệnh nhân sau phẫu thuật. Một vấn đề tiềm ẩn khác là số lượng bệnh nhân được đánh giá bằng CT. Hạn chế về đạo đức đối với chụp CT 3D trước và sau phẫu thuật và không có phân tích trong phòng thí nghiệm về mô cấy ghép bằng kỹ thuật sinh thiết. Trong một nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi dự định phân tích các mẫu sinh thiết từ các khu vực được cấy mỡ.

TỔNG KẾT

Chúng tôi đã đánh giá một loạt bệnh nhân trải qua phẫu thuật cấy mỡ để điều chỉnh bất cân xứng mặt do thiếu hụt thể tích và nhận thấy rằng cấy mỡ kết hợp SVF mang lại kết quả thẩm mỹ và duy trì thể tích, kết quả cải thiện rõ rệt so với cấy mỡ thông thường. Các phương pháp chúng tôi mô tả để làm giàu SVF có chi phí tương đối thấp, cần thao tác tối thiểu và tránh việc chuẩn bị mẫu mô trong phòng thí nghiệm. Hơn nữa, không cần chỉnh sửa quá mức (overcorrection), và không có đặc điểm mô bất thường nào được ghi nhận tại vị trí được cấy ghép sau phẫu thuật 12. Kết quả của 1 đợt cấy mỡ kết hợp SVF là an toàn, có thể đoán trước và lâu dài.



Chịu trách nhiệm xuất bản: PGS.TS.BS. Nguyễn Đình Tùng, Giám đốc chuyên môn bệnh viện EMCAS

Địa chỉ: 14/27 Hoàng Du Khương, phường 12, quận 10, TP.HCM

Điện thoại: 028 3868 1503 | Email: tapsan.emcas@gmail.com

Giấy phép xuất bản số: 29/GP - XBBT - STTTT ngày 07/09/2023 do Sở thông tin truyền thông cấp

Phát hành định kỳ: 3 tháng