

Н.С. Романенков, К.Н. Мовчан, Ю.М. Морозов

Об онкологической настороженности в отношении применения клеточно-связанного липотрансфера в реконструктивной хирургии молочных желез

Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Несмотря на очевидное улучшение результатов обследования и лечения больных злокачественными новообразованиями, проблемы оказания медицинской помощи этому контингенту пациентов все же сохраняются. До сих пор хирургические вмешательства (радикальная мастэктомия, секторальная резекция, квадрантэктомия) остаются базисными методами лечения женщин, подверженных раку молочных желез. После подобных операций, как правило, формируются деформации молочных желез, ухудшающие качество жизни пациенток. В настоящее время реконструктивные операции после хирургического лечения по поводу рака молочных желез нередко оказываются неотъемлемым этапом, необходимым для психологической реабилитации женщин. Целенаправленно изучены данные исследователей, располагающих опытом устранения деформаций молочных желез, обусловленных последствиями хирургического лечения пациенток со злокачественными новообразованиями *glandulae mammae*. В статье специально проанализированы сведения, касающиеся вопросов интерцеллюлярного взаимодействия, происходящего при имплантации стволовых клеток из жировой ткани в область удаления злокачественного новообразования. Обсуждены возможные варианты применения трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для устранения деформаций молочных желез, возникших после онкологических операций. Основываясь на результатах клинической деятельности специалистов в области реконструктивной хирургии молочных желез, большинство авторов приходит к выводу, что применение трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для устранения деформаций *glandulae mammae*, возникших после хирургического лечения злокачественных новообразований этой локализации, по показаниям возможно. На основании сведений, представленных в публикациях ученых из разных стран, выявлены перспективные направления проведения исследований для изучения аспектов онкологической безопасности трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для устранения деформаций молочных желез, обусловленных применением хирургических технологий в случаях злокачественных новообразований.

Ключевые слова: регенеративная медицина, пластическая хирургия, опухоли молочных желез, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, онкологическая безопасность, злокачественные новообразования.

Введение. Несмотря на очевидное улучшение результатов обследования и лечения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), проблемы оказания медицинской помощи этому контингенту пациентов все же сохраняются [1, 2]. Одним из наиболее часто диагностируемых ЗНО у женщин, проживающих в экономически развитых странах мира, оказывается рак молочных желез (РМЖ) [10, 14]. До сих пор хирургические вмешательства (радикальная мастэктомия, секторальная резекция, квадрантэктомия) остаются основополагающими методами лечения женщин, подверженных РМЖ. Подобные операции, как правило, сопровождаются деформацией молочных желез (МЖ), ухудшающей качество жизни пациенток [3, 22]. В настоящее время реконструктивные хирургические вмешательства нередко оказываются неотъемлемым этапом, необходимым для психологической реабилитации женщин, перенесших операции по поводу РМЖ. Проведение подобной хирургической коррекции способствует ускорению темпов социальной адаптации и улучшению психоэмоционального состояния женщин.

Применение аутологичной жировой ткани (АЖТ) для коррекции формы и объема МЖ женщинам, подвергшимся хирургическому лечению РМЖ (в формате классического липофилинга или липотрансфера с применением культуры стволовых клеток (СК) из жировой ткани, так называемый клеточно-связанный липотранс-

фер – КСЛ) рассматривается рядом исследователей как современный инновационный подход к решению клинических задач по реабилитации пациенток [15, 31]. Однако единого мнения специалистов в этом вопросе пока нет, что находит отражение в немногочисленных научных публикациях. Вопросы, касающиеся онкологической безопасности пациенток (вероятность генерализации РМЖ, формирования локального рецидива опухоли и др.) при осуществлении им хирургической коррекции формы и объема молочных желез с применением СК из АЖТ, пока изучены недостаточно. Данное обстоятельство побуждает к анализу сведений исследователей, целенаправленно занимающихся вопросами пластической и реконструктивной хирургии МЖ, в том числе с применением технологий регенеративной медицины.

Материалы и методы. Использованы базы данных научной медицинской литературы <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, <http://www.cochranelibrary.com/>. Изучены сведения, содержащиеся в 957 источниках информации в период с 2008 по 2017 гг., среди них по теме изыскания отобраны и проанализированы 38 публикаций.

Результаты и их обсуждение. В большинстве случаев специалисты, устраняя деформации МЖ пациенткам, прооперированным по поводу РМЖ,

все же не уделяют специального внимания вопросам онкологической безопасности проведения подобных хирургических вмешательств [11]. Однако ряд исследователей в своих научных работах отводит особое место изучению аспектов онкологической безопасности трансфера АЖТ, содержащей СК, для устранения дефектов мягких тканей тела человека в зоне удаления злокачественного новообразования (ЗНО) [19,27].

Между СК из ЖТ и клетками раковой опухоли молочных желез *in vitro* происходят межклеточные взаимодействия, обуславливающие активацию типичных маркеров ракового процесса, отражающих увеличение степени злокачественности новообразования. Результаты исследований, осуществленных рядом авторов, позволяют удостовериться в выраженном межклеточном взаимодействии СК из ЖТ и клеток РМЖ, происходящем на фоне паракринных эффектов СК при их имплантации в зону удаления ЗНО. Однако эти данные все же не позволяют безапелляционно экстраполировать результаты исследований, проведенных в экспериментальных условиях, на применение в широкой клинической практике, так же как не позволяют считать, что выполнение КСЛ повышает частоту развития локальных рецидивов РМЖ [19].

Стволовые клетки, полученные из ЖТ, при имплантации в зону прежней локализации опухоли могут воздействовать на строму, окружающую ЗНО молочной железы, тем самым повышая метастатический потенциал клеточного пула РМЖ. Некоторые исследователи приходят к выводу, что при имплантации СК из ЖТ в ткани МЖ могут происходить цитологические трансформации, сравнимые с формированием опухоли, в частности увеличение количества миофибробластов в тканях, что наблюдается также и в строме инвазивного РМЖ [24]. Приобретать фибробластический опухолевый фенотип, рассматриваемый как один из этапов канцерогенеза, способны и СК из ЖТ [17].

Доказано, что СК из ЖТ при локальном введении в реципиентные ткани обеспечивают миграцию эндотелиальных клеток, стимулируют пролиферацию и способствуют метастатической трансформации клеток в опухолевом очаге [21].

В настоящее время установлено, что белки, секретируемые СК, в частности chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5), сопряжены с увеличением потенции клеток РМЖ к метастазированию [16]. А.Н. Klöpp et al. [17] приводят данные о том, что активация опухолевых клеток РМЖ происходит как в случаях внутривенного введения СК из ЖТ, так и локальных инъекций. При этом сохраняется риск злокачественной трансформации СК из ЖТ в случаях их имплантации в организм.

В противовес точке зрения исследователей о потенцировании СК из ЖТ опухолевых клеток в зоне удаления ЗНО к локальному росту и генерализации ракового процесса, другие специалисты приходят к выводу, что инфильтрация тканей СК не влияет на степень злокачественности РМЖ и не повышает вероятные риски генерализации опухолевого процесса. В частности, по данным L. Zimmerlin et al. [38], введение в зону удаления

новообразования молочной железы СК из ЖТ способствует пролиферации только опухолевых клеток РМЖ, не оказывая влияния на неизменные клетки *gl. mammae*.

По данным V. Eterno et al. [8], СК из ЖТ не являются онкогенными сами по себе и не способны вызвать малигнизацию неизменных клеток молочных желез, но могут стимулировать онкогенное поведение с-MET-экспрессирующих клеток РМЖ, создавая в зоне роста ЗНО воспалительное микроокружение, обеспечивающее устойчивую прогрессию опухоли на фоне неоангиогенеза.

При изучении механизмов межклеточного взаимодействия установлено, что с-MET является рецептором к тирозинкиназе, который после связывания с его лигандом (фактором роста гепатоцитов – hepatocyte growth factor, HGF) активирует определенные пути передачи клеточных сигналов пролиферации, моторики, миграции и инвазии. Доказано, что с-MET-рецептор не только играет важную роль в контроле гомеостаза тканей в физиологических условиях, но и aberrантно активируется посредством мутаций, амплификации или избыточной экспрессии белка при раковых заболеваниях человека [25].

Фармакологическое ингибирование с-MET показало, что при перекрестных нарушениях связей HGF/с-MET между СК из ЖТ и клетками РМЖ повышается потенция опухолевых клеток к миграции, а ЗНО обретает способность к метастазированию на фоне устойчивой тенденции опухоли к самообновлению. Ведущая роль HGF/с-MET пути в формировании рецидивов РМЖ подтверждена лабораторно. Представленные результаты позволяют применять с-MET как предиктивный фактор при оценке риска развития рецидива РМЖ после трансплантации АЖТ, что, вероятно, должно способствовать соблюдению онкологической безопасности аутоадиопотрансплантации [8].

Sun и et al. [35] сообщили о снижении темпов роста опухоли и метастазов РМЖ в случаях использования СК из ЖТ в эксперименте на животных.

В целом, единого мнения исследователей относительно механизмов межклеточного взаимодействия в случаях кокультивирования СК из ЖТ и клеток РМЖ пока нет. Также как отсутствует и единство взглядов многих авторов о стимуляции СК из ЖТ потенции ЗНО к метастазированию, что, безусловно, побуждает к проведению специальных исследований.

Результаты фундаментальных изысканий неразрывно связаны с целесообразностью их клинического применения. В частности, трансплантация АЖТ, содержащей СК, в настоящее время все шире применяется онкологами-маммологами и специалистами в области пластической хирургии для устранения деформаций МЖ, обусловленных удалением ЗНО МЖ.

P. Perrot et al. [27] приводят данные о клиническом наблюдении локального рецидива остеосаркомы плеча у пациентки, которой через 18 лет после удаления опухоли по эстетическим показаниям выполнен липофилинг дефекта мягких тканей в области удаления ЗНО. Прогрессирование возобновившегося в этом месте неопластического процесса в итоге обусловило

необходимость ампутации пораженной конечности. Данный факт оказался побудительным мотивом для проведения ряда специальных исследований, касающихся аспектов онкологической безопасности аутоадиоплантации для восполнения дефектов мягких тканей в зоне удаленного ЗНО, в том числе в случаях устранения деформаций МЖ, сформировавшихся у пациенток после хирургического лечения РМЖ.

Частота рецидивного течения РМЖ в первом десятилетии после адьювантной химиотерапии достигает 20% клинических наблюдений [38]. Кроме того, установлено, что рецидивы РМЖ у пациенток, перенесших секторальную резекцию либо квадрантэктомию, в 85% случаев локализуются в месте удаления первичной опухоли [29]. Некоторые авторы убеждены, что имплантация СК из ЖТ в зону удаления ЗНО МЖ может спровоцировать активный рост единичных опухолевых клеток, сохранившихся после операции, способствуя возобновлению неопластического процесса [6].

J.Y. Petit et al. [30] полагает, что к повышению вероятности рецидива ЗНО после резекции МЖ или мастэктомии по поводу внутрипротокового рака приводит выполнение липофилинга пациенткам младше 50 лет при высокой степени злокачественности опухоли ($Ki67 \geq 14$). Несмотря на выявленные тенденции, подтверждение достоверности полученных данных требует проведения специальных исследований [30].

Тем не менее при планировании трансплантации АЖТ для восстановления молочных желез необходима тщательная гистологическая верификация радикального удаления ЗНО при первичном хирургическом вмешательстве. Также женщины, относящиеся к группе повышенного риска возобновления роста опухоли, должны быть информированы о возможных последствиях липофилинга перед выполнением данной операции [30]. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде необходимо регулярно осуществлять МРТ-контроль для своевременной диагностики рецидивов РМЖ наряду с осложнениями хирургического вмешательства. В то же время исследователями подчеркивается необходимость достижения консенсуса в плане стандартизации показаний для восстановления МЖ с применением КСЛ в формате выработки клинических рекомендаций, поскольку эта операция в будущем может стать обычной процедурой [29, 30].

C. Silva-Vergara et al. [32] сообщают о 319 клинических наблюдениях выполнения трансплантации АЖТ для устранения деформаций МЖ через 3 года после хирургического удаления ЗНО МЖ. В этих случаях осложненное течение послеоперационного периода констатировано в 8,2% клинических наблюдений. В структуре осложнений преобладали парциальный некроз жирового трансплантата и формирование жировых кист. В процессе наблюдения за пациентками после операции верифицированы 2 случая локальных рецидивов опухоли, 2 наблюдения регионарного и 4 случая отдаленного метастазирования, что в общей сложности составило 3,1%.

В 2012 г. в ходе проспективного мультицентрового исследования «Restore-2», предпринятого онколога-

ми-маммологами, изучены сведения о результатах оказания медицинской помощи 71 пациентке, прооперированной по поводу РМЖ. Во всех случаях у женщин, включенных в исследование, после операции сформировались дефекты формы и объема МЖ [26]. Данная научная работа предпринята с целью оценки реконструктивных и эстетических возможностей КСЛ для устранения послеоперационных деформаций МЖ через 12 и более месяцев после первичной операции. В 63,4% клинических наблюдений пациентки позитивно оценивали результаты выполненного вмешательства (по 6-балльной шкале). Длительность наблюдения за женщинами после операции превышала 12 месяцев. В итоге авторы констатировали эффективность и безопасность КСЛ как варианта хирургического устранения дефектов МЖ, сформировавшихся после онкологических вмешательств [20].

Комплексное изучение аспектов онкологической безопасности КСЛ в случаях коррекции дефектов мягких тканей в локусе удаления ЗНО не входило в задачи исследования «Restore-2». При этом авторы сообщили, что в течение периода наблюдения в 1 случае верифицирован отдаленный метастаз в подвздошную кость. Данный факт позволяет заключить, что, несмотря на клиническую эффективность операции, имеется настоятельная необходимость специально изучить вопросы, касающиеся ее онкологической безопасности в случаях устранения деформаций мягких тканей в зоне удаления ЗНО [20].

Необходимость соблюдения канонов онкологической безопасности ограничивает возможности одномоментной реконструкции МЖ при хирургическом лечении ЗНО [7, 13, 34]. Однако ряд авторов считает, что преимущества одномоментной реконструкции МЖ в случае соблюдения определенных правил значительно выше, чем возможные негативные последствия выполнения подобных хирургических вмешательств. Один из основных положительных моментов таких операций заключается в том, что пациентки не подвержены тем психоэмоциональным потрясениям, которые переживают женщины после мастэктомии. При этом, несмотря на некоторое увеличение продолжительности первичной операции, все же снижается потребность в повторных хирургических вмешательствах. Доступные в современной научной литературе данные исследований, позволяющих оценить результаты резекционных методик хирургического лечения РМЖ, подтверждают, что при начальных стадиях рака объем удаляемых тканей МЖ (секторальная резекция, квадрантэктомию, радикальная мастэктомия) не влияет на вероятность рецидива заболевания и выживаемость пациенток [7, 13, 34].

Резекция МЖ, при которой удаляется только опухоль или квадрант органа, где эта опухоль верифицирована, в отличие от мастэктомии, получает все большее признание онкологов-маммологов по причине лучших эстетических результатов данного вмешательства и повышения качества жизни пациенток после операции [12, 36]. Резекция МЖ, частота проведения которой в настоящее время достигает 75% случаев от числа хирургических вмешательств, выполняемых при началь-

ных стадиях РМЖ, пока не предполагает однозначной тактики пластической коррекции деформаций МЖ, формирующихся в послеоперационном периоде [4, 37]. Применение микрохирургической трансплантации лоскутов мягких тканей при минимальных деформациях МЖ себя не вполне оправдывает. Экспандерная дерматензия в сочетании с дальнейшим эндопротезированием МЖ не может быть оптимальной методикой для одномоментной реконструкции *gl. mammae*, поскольку большинство пациенток, перенесших резекцию МЖ по поводу рака, проходят послеоперационный курс лучевой терапии [5, 28, 33].

Без реконструкции МЖ в ближайшие сроки после удаления ЗНО со временем происходит выраженная рубцовая ретракция тканей, что приводит к отклонению компонентов сосково-ареолярного комплекса в сторону резецированной части железы. В этих случаях, то есть в отдаленном периоде, выполнение липофилинга, как правило, не позволяет достигнуть надлежащей степени коррекции деформации МЖ [23].

В качестве одного из обоснованных вариантов комплексного устранения проблем, возникающих после резекции МЖ по поводу рака, можно рассматривать предложение R. Molto Garc a et al. [23], располагающих опытом одномоментного восполнения объема и коррекции формы МЖ. Для этого авторы предлагают применять аутоадипотрансплантаты, содержащие СК. Сообщается о положительных клинических результатах выполнения данного вмешательства, отсутствии риска локального рецидивирования опухоли в виду имплантации жировой ткани вне зоны хирургического удаления ЗНО.

Данные ряда исследований, основанные на анализе сведений об относительно небольшой по численности группе наблюдений, позволяют считать, что обогащение аутоадипотрансплантата культурой СК повышает степень его приживления и не сопровождается повышенным риском развития РМЖ [18]. Использование обогащения адипотрансплантата СК в сочетании с факторами роста тромбоцитов также увеличивает степень приживления аутоадипотрансплантата в случаях реконструкции МЖ, не увеличивая риск рецидива ЗНО [9].

В целом, результаты исследований, посвященных онкологической безопасности применения КСЛ для реконструкции дефектов мягких тканей в локусах удаления злокачественного новообразования исследователями оцениваются неоднозначно. Многие вопросы, связанные с проблемой онкологической безопасности применения КСЛ, по-прежнему остаются без ответов.

Заключение. Поиск возможностей снижения длительности социальной реабилитации женщин, больных РМЖ, – одно из актуальных направлений научной деятельности в современной онкологии, пластической и реконструктивной хирургии. Всестороннее изучение данных исследователей, представленных ими в научной литературе, позволяет считать, что в настоящее время при оказании медицинской помощи больным РМЖ варианты применения технологий клеточной терапии возможны. Жир как источник аутологичного пла-

стического, в том числе клеточного, материала может и должен использоваться для воссоздания утраченных тканей МЖ. Однако масштабное внедрение подобных технологий в повседневную клиническую практику пока сдерживается отсутствием научных данных репрезентативных исследований, позволяющих убедительно констатировать абсолютную онкологическую безопасность ЛФ и КСЛ как перспективных методик восстановления МЖ пациенткам, оперированным по поводу РМЖ. Тем не менее даже опубликованные данные все же позволяют с определенной надеждой считать, что после проведения ряда специальных исследований и внедрения их результатов в клиническую практику коррекция формы и объема МЖ с применением аутоадипотрансплантации, дополненной введением СК из ЖТ, со временем окажется неотъемлемым компонентом комплексной реабилитации женщин, оперированных по поводу РМЖ.

Литература

1. Божок, А.А. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» / А.А. Божок [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 17–24.
2. Дашян, Г.А. Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании / Г.А. Дашян [и др.] // Вопр. онкологии. – 2015. – № 2. – С. 169–173.
3. Топузов, Э.Э. Анализ показателей качества жизни больных раком молочной железы / Э.Э. Топузов [и др.] // Профилактич. и клинич. медицина. – 2011. – Т. 3, № 40. – С. 223–225.
4. Al-Ghazal, S.K. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? / S.K. Al-Ghazal [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 1999. – № 25. – P. 571–573.
5. Barry, M. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis / M. Barry [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2011. – № 127. – P. 15–22.
6. Chandler, E.M. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer / E.M. Chandler [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2012. – № 109. – P. 9786–9791.
7. Crisera, C.A. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? / C.A. Crisera [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2011. – № 128. – P. 32–41.
8. Eterno, V. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling / V. Eterno [et al.] // Oncotarget. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 613–633.
9. Gentile, P. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile [et al.] // Surg. Innov. – 2013. – № 20. – P. 370–376.
10. Ginsburg, O. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health / O. Ginsburg [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10071. – P. 847–860.
11. Grabin, S. Cell-assisted lipotransfer – a critical appraisal of the evidence / S. Grabin [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2015. – № 112. – P. 255–261.
12. Haloua, M.H. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects / M.H. Haloua [et al.] // Ann. Surg. – 2013. – № 257. – P. 609–662.
13. Huang, C.J. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction / C.J. Huang [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – № 118. – P. 1079–1086.
14. Icaza, G. Epidemiological analysis of breast cancer mortality in women in Chile / G. Icaza [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 106–114.

15. Kamakura, T. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation / T. Kamakura [et al.] // *Aesthet. Plast. Surg.* – 2011. – № 35. – P. 1022–1030.
16. Karnoub, A.E. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. / A.E. Karnoub [et al.] // *Nature.* – 2007. – № 449. – P. 557–563.
17. Klopp, A.H. Concise review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? / A.H. Klopp [et al.] // *Stem cells.* – 2011. – № 29. – P. 11–19.
18. Kolle, S.F. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomized placebo-controlled trial / S.F. Kolle [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, № 9898. – P. 1113–1120.
19. Kuhbier, J.W. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells / J.W. Kuhbier [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 414–423.
20. Lampert, F.M. The RESTORE-2 trial: proof of safety and efficacy of „regenerative-cell enriched“; fat-grafting? / F.M. Lampert [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – № 38. – P. 1231–1232.
21. Lazennec, G. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? / G. Lazennec [et al.] // *Stem Cells.* – 2008. – № 26. – P. 1387–1394.
22. Lee, J.W. Oncoplastic volume replacement techniques according to the excised volume and tumor location in small- to moderate-sized breasts / J.W. Lee [et al.] // *Gland. Surg.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 14–21.
23. Molto Garcia, R. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae / R. Molto Garcia [et al.] // *Breast Cancer.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 134–140.
24. Muehlberg, F.L. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis / F.L. Muehlberg [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2009. – № 30. – P. 589–597.
25. Organ, S.L. An overview of the c-MET signaling pathway / S.L. Organ [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* – 2011. Vol. 3, № 1. – P. 7–19.
26. Perez-Cano, R. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial / R. Perez-Cano [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – № 38. – P. 382–389.
27. Perrot, P. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence / P. Perrot [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource].* – 2010. – Vol. 5, № 6. – e10999.
28. Pestana, I.A. Factors affecting complications in radiated breast reconstruction / I.A. Pestana [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2013. – № 70. – P. 542–545.
29. Petit, J.Y. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients / J.Y. Petit [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – № 23. – P. 582–588.
30. Petit, J.Y. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study / J.Y. Petit [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – № 24. – P. 1479–1484.
31. Rigotti, G. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells / G. Rigotti [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – № 119. – P. 1409–1422.
32. Silva-Vergara, C. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review / C. Silva-Vergara [et al.] // *J. of Plast. Reconstr. and Aesthet. Surg.* – 2016. – Vol. 69, № 4. – P. 475–481.
33. Spear, S.L. Staged breast reconstruction with saline filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications / S.L. Spear [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2000. – № 105. – P. 930–942.
34. Stralman, K. Long- term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction / K. Stralman [et al.] // *Acta Oncol.* – 2008. – № 47. – P. 704–708.
35. Sun, B. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model / B. Sun [et al.] // *Cytotherapy.* – 2009. – № 11. – P. 289–298.
36. Waljee, J.F. Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life / J.F. Waljee [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 26. – P. 3331–3337.
37. Wang, H.T. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy / H.T. Wang [et al.] // *Aesthet. Surg. J.* – 2008. – № 28. – P. 165–170.
38. Zimmerlin, L. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates / L. Zimmerlin [et al.] // *Tissue Eng. Part A.* – 2011. – № 17. – P. 93–106.

N.S. Romanenkov, K.N. Movchan, Yu.M. Morozov

About oncological safety of cell-assisted lipotransfer application in the reconstructive surgery of mammary gland

Abstract. *Despite the obvious improvement in the examination and treatment results in patients with malignant tumors, the problems of providing medical care to this contingent of patients are still preserved. Until now, surgeries (radical mastectomy, lumpectomy) remain the main method of breast cancer treatment. Such operations, as a rule, lead to mammary glands deformities and life quality worsening of these patients. Currently, reconstructive surgery is an integral stage of the psychological rehabilitation of women after breast cancer surgical treatment. The data of researchers, who have experience in mammary glands deformities correction after surgical treatment of breast cancer, was specifically studied. In the article the information about intercellular interaction, which occurs when adipose derived stem cells are implanted into the area of malignant tumor surgical removal, was analyzed. Possible options of autologous adipose tissue (containing stem cells) transplantation application in cases of correction of breast deformities after cancer removal are discussed. Based on the results of practice of breast surgery specialists, authors concluded, that autologous adipose tissue (containing stem cells) transplantation in cases of correction of breast deformities after the surgical treatment of malignant tumors is nowadays possible by indications. Based on the information presented in publications of scientists from different countries, promising areas of research have been defined for studying the aspects of oncological safety of transplantation of autologous fat tissue (containing stem cells) for correction of breast deformities after malignant tumor removal.*

Key words: *regenerative medicine, plastic surgery, breast cancer, mesenchymal stem cells, adipose tissue, oncological safety, malignant tumors.*

Контактный телефон: +7 (905)-253-44-03; e-mail: nickrom@inbox.ru