

## Оценка безопасности липофилинга у больных раком молочной железы

© Е.М. БИТ-САВА<sup>1,2</sup>, А.О. ДАМЕНИЯ<sup>1</sup>, М.А. МОНОГАРОВА<sup>1</sup>, М.Г. КУРБАНОВА<sup>1</sup>, А.В. ВЛАСЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — оценка онкологической безопасности применения липофилинга у больных раком молочной железы (РМЖ).

**Материал и методы.** Статья основана на анализе результатов работ зарубежных исследователей по применению жира при вмешательствах на молочной железе у больных РМЖ.

**Результаты.** Многочисленные исследования демонстрируют регенеративные эффекты свободной жировой ткани после лучевой терапии, что скорее всего связано с высоким содержанием мезенхимальных стволовых клеток в жировых трансплантатах, количество которых варьирует в зависимости от используемой процедуры забора липографта. Несмотря на широкое применение этого метода во всем мире, мало что известно о взаимодействии липоаспирата и «дремлющих» опухолевых клеток. Крайне важным является установить факторы, влияющие на риск рецидива рака при трансплантации свободной аутологичной жировой ткани.

**Вывод.** Анализ подгрупп показал, что низкодифференцированная опухоль с положительным статусом лимфоузлов является фактором риска рецидива РМЖ после липофилинга.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, липофилинг, реконструктивно-пластическая операция, рецидив.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бит-Сава Е.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>

Дамения А.О. — <https://orcid.org/0000-0001-9985-509X>

Моногорова М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0324-6578>

Курбанова М.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-9859-6724>

Власенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6856-7490>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бит-Сава Е.М., Дамения А.О., Моногорова М.А., Курбанова М.Г., Власенко А.В. Оценка безопасности липофилинга у больных раком молочной железы. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020;2:53–56. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202002153>

## Lipofilling safety assessment in breast cancer patients

© Е.М. BIT-SAVA<sup>1,2</sup>, А.О. DAMENIA<sup>1</sup>, М.А. MONOGAROVA<sup>1</sup>, М.Г. KURBANOVA<sup>1</sup>, А.В. VLASENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St.-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St.-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To assess oncological safety of lipofilling in patients with breast cancer.

**Material and methods.** The article is based on the analysis of foreign data on lipofilling of the mammary gland in patients with breast cancer.

**Results.** Numerous studies demonstrate the regenerative effects of free adipose tissue after radiotherapy. Most likely, this is due to high content of mesenchymal stem cells in fat transplants. Their amount varies depending on the lipografting procedure. There are few data about the interaction of fatty aspirate and «dormant» tumor cells despite the widespread use of this method around the world. It is extremely important to establish the factors influencing the risk of cancer recurrence during transplantation of free autologous adipose tissue.

**Conclusion.** Subgroup analysis showed that low-grade tumor with positive lymph node status is a risk factor for breast cancer recurrence after lipofilling.

**Keywords:** breast cancer, lipofilling, reconstructive plastic surgery, relapse.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bit-Sava E.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>

Damenia A.O. — <https://orcid.org/0000-0001-9985-509X>

Monogorova M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0324-6578>

Kurbanova M.G. — <https://orcid.org/0000-0002-9859-6724>

Vlasenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6856-7490>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Bit-Sava EM, Damenia AO, Monogorova MA, Kurbanova MG, Vlasenko AV. Lipofilling safety assessment in breast cancer patients. *Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2020;2:53–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202002153>

Автор, ответственный за переписку: Дамения А.О. —  
e-mail: dr.damenia@rambler.ru

Corresponding author: Damenia A.O. —  
e-mail: dr.damenia@rambler.ru

## Введение

Столетие назад трансплантация свободной аутологичной жировой ткани использовалась для заполнения дефектов и ремоделирования контуров тела. На сегодняшний день липофилинг является популярным методом в эстетической хирургии молочной железы, а также используется в немедленной и отсроченной реконструкции у больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. Более  $1/2$  (62%) опрошенных членов Американского общества пластических хирургов (ASPS) используют этот метод с целью коррекции контуров, восполнения дефицита объема, особенно в верхнем медиальном квадранте восстановленной молочной железы [2], так как жир является биосовместимым, неиммуногенным и натуральным наполнителем [3–6].

Цель исследования — оценить онкологическую безопасность применения липофилинга у больных РМЖ, подвергшихся мастэктомии с последующей реконструкцией, а также установить факторы, влияющие на риск развития рецидива рака при трансплантации свободной аутологичной жировой ткани.

## Материал и методы

Исследования *in vitro* показали, что липоаспират является биологически активным веществом. Стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) способны к стимуляции клеток и регенерации тканей секрецией многочисленных ростовых факторов, влияющих на рост опухолевых клеток, а также неоангиогенез, меняя при этом противоопухолевый иммунный ответ в непосредственной близости от ложа опухоли [7–9]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что существует потенциальный риск рецидива РМЖ после липофилинга, поскольку СКЖТ могут стимулировать «дремлющие» опухолевые клетки, имеющиеся после операции [10–13].

В 2007 г. ASPS инициировало организацию целевой группы хирургов *Fat Graft Task Force*, настаивая на необходимости проведения дополнительных исследований, демонстрирующих онкологическую безопасность липофилинга [14]. В 2012 г. Комитет по безопасности пациентов (PSC) потребовал больше данных, основанных на доказательствах безопасности применения липофилинга после мастэктомии и РПО [15].

Таким образом, нами был проведен анализ работ зарубежных авторов по использованию жира при операциях на молочной железе и оценке его онкологической безопасности.

## Результаты

J. Petit и соавт. [5] одни из первых обсуждали безопасность липофилинга у больных РМЖ. Авторы

проводили анализ результатов лечения больных после органосохраняющей операции (39%) и мастэктомии (61%): частота местного рецидива составила 4% в группе липофилинга и 3% в контрольной группе. Не было выявлено различий в данных и S. Fertsch и соавт. [16], где частота местного рецидива равнялась 13% после липофилинга и 12% в контрольной группе. T. Mucktaun и соавт. [17] в своем исследовании показали, что нет зависимости между трансплантацией свободной жировой ткани и рецидивом у больных РМЖ, перенесших мастэктомию. Тем не менее ни одно из исследований до сих пор не было сосредоточено на определении и анализе потенциальных факторов риска местного рецидива после липофилинга и возможном синергизме с липоаспиратом среди больных РМЖ.

В ретроспективном исследовании S. Fertsch и соавт. [16] проанализирована безрецидивная выживаемость (БРВ) 100 больных РМЖ, перенесших реконструктивно-пластическую операцию с использованием DIEP-лоскута с последующим липофилингом, в контрольную группу вошли 100 пациенток без липофилинга. Было проведено сравнение показателей БРВ и соотношения вероятности рецидива опухоли в зависимости от потенциальных факторов риска. Медиана наблюдения составила 76,5 мес после мастэктомии и 31 мес от начала до конца наблюдения. Средний возраст больных в обеих группах составил около 50 лет. Около 80% включенных в анализ больных получали химиотерапию и более  $1/2$  — лучевую терапию (ЛТ). В общей сложности 182 опухоли были инвазивными, и только 18 — DCIS. Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах были в 47 и 35%, размер опухоли T2-T3 у 57 и 54%, степень злокачественности G2-G3 у 88 и 80% в группе с липофилингом и контрольной группе соответственно. Морфология опухолей была одинаковой в обеих группах: 9% DCIS, 73% инвазивная протоковая карцинома и 18% инвазивная дольковая карцинома. Статус рецепторов эстрогена и прогестерона в группе липофилинга по сравнению с контрольной группой был следующим: ER + 77% и 73%, PR + 70% и 72%, положительный Her2/neu-статус 35 и 21%. Рецидив РМЖ был выявлен у 7 больных в группе с липофилингом и у 11 в контрольной группе, показатели БРВ в группах не различались (HR=0,57, 95% (ДИ): 0,22–1,47,  $p=0,24$ ). Больные с неизвестным на момент операции статусом лимфоузлов имели повышенный риск оккультных микрометастазов. Согласно анализу выживаемости подгрупп, липофилинг увеличил риск рецидива у женщин с положительным статусом лимфоузлов ( $p=0,035$ ) и низкодифференцированной опухоли ( $p=0,049$ ). Общий анализ онкологической безопасности у больных РМЖ, перенесших мастэктомию с последующей отсроченной реконструкцией DIEP-лоскутом с/без трансплантацией свободной жировой ткани, не выявил существенных различий в

БРВ между группами. Анализ подгрупп показал, что низкодифференцированная опухоль с положительным статусом лимфоузлов является фактором риска местного рецидива РМЖ. Остается неясным, могут ли микрометастазы в лимфатических узлах активироваться факторами роста, секретируемыми стволовыми клетками жировой ткани.

В исследование S. Kronowitz и соавт. [18] были включены больные РМЖ после секторальной резекции или мастэктомии (719 случаев), здоровые женщины с высоким риском РМЖ (305 случаев), которым проводились реконструктивно-пластическая операция и липофилинг (в период с июня 1981 г. по февраль 2014 г.). В контрольную группу вошли больные, которым была выполнена секторальная резекция или мастэктомия с последующей реконструкцией без липофилинга (670 случаев). Среднее время наблюдения после мастэктомии составляло 60 мес, 44 мес в группе контроля и 73 мес для пациентов с доброкачественным новообразованием. Локальный рецидив наблюдался в 1,3% случаев (9 из 719 случаев) и 2,4% в группе контроля (16 из 670 случаев). РМЖ не развился ни у одного пациента с доброкачественным новообразованием. Кумулятивные 5-летние показатели локального рецидива составляли 1,6 и 4,1% для случаев исследуемой и контрольной группы соответственно. Прогрессирование заболевания зарегистрировано в 2,4% случаев в исследуемой группе и в 3,6% в контрольной группе ( $p=0,514$ ). Не выявлено первичного РМЖ у больных с доброкачественным новообразованием, подвергшихся липофилингу по эстетическим показаниям. По результатам исследования S. Kronowitz и соавт., не наблюдается увеличения риска развития РМЖ, а также местного и отдаленного рецидива заболевания, полученные результаты подкрепляют концепцию об онкологической безопасности липофилинга.

В таких исследованиях, как у N. Vijker и соавт. [19], больным была выполнена органосохраняющая операция с последующим курсом лучевой терапии или без нее, фактором, в значительной мере связанным с повышенным риском локального рецидива, был DCIS с низкой степенью дифференцировки.

В рандомизированном анализе H. Johansen и соавт. [20] больные РМЖ G2-3 имели худшую выживаемость, чем пациенты с РМЖ G-1. Иначе говоря, чем ниже степень дифференцировки (G), тем более агрессивными являются опухолевые клетки и более восприимчивыми к влиянию липофилинга, если после операции какие-либо из них останутся в виде оккультных микрометастазов или «дремлющих» клеток в метастатических нишах [22].

Состояние регионарных лимфатических узлов является одним из наиболее важных прогностических факторов, предсказывающих рецидив и выживаемость больных РМЖ [23]. Существует прямая взаимосвязь между количеством вовлеченных в опухо-

левый процесс подмышечных лимфатических узлов и риском отдаленных рецидивов [24]. По мере увеличения количества метастазов в лимфатических узлах риск рецидива рака увеличивается, а выживаемость уменьшается [25]. При РМЖ диссеминированный опухолевый процесс происходит как гематогенным, так и лимфогенным путем. В случае гематогенного распространения клетки должны проникнуть через базальную мембрану, чтобы переместиться. Во время своего движения они могут попасть в эндотелий, представляющий собой нишу, в которой находятся «дремлющие» опухолевые клетки, нишу покоя создает распространенный в стабильных микрососудистых сетях белок тромбоспондин-1 (TSP-1), подавляющий рост опухолевых клеток. При неоангиогенезе эндотелий теряет свою подавляющую способность, тромбоспондин-1 уступает место белкам TGF-бета 1 и периостину, превращая новообразованные сосуды в метастатическую нишу, которая не только позволяет, но и ускоряет рост опухолевых клеток [22, 26, 27]. Стволовые клетки жировой ткани выделяют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует неоваскуляризацию и лимфангиогенез [28]. Таким образом, липофилинг может косвенно повлиять на реактивацию «дремлющих» опухолевых клеток, вызывая рост сосудистой сети. Пациенты с установленными поражениями лимфатических узлов имеют повышенный риск микрометастазов, скрытых в лимфатических узлах [29, 30]. Если подобный механизм применим к «спящим» опухолевым клеткам молочной железы в лимфатических узлах/лимфатических сосудах, как и в сосудистой сети, то липофилинг, который применяется в непосредственной близости от этих лимфатических узлов, может теоретически инициировать пролиферацию «дремлющих» опухолевых клеток и, следовательно, спровоцировать рецидив посредством VEGF адипоцитов и СК жировой ткани. Во всей исследуемой популяции с поражением лимфоузлов (в обеих группах: липофилинг и контроль) зарегистрировано пять случаев рецидива РМЖ, и они были обнаружены только в группе с липофилингом, что позволяет сделать вывод о прямом воздействии липоаспирации.

## Вывод

Таким образом, в настоящее время липофилинг, широко используемый в пластической хирургии, с точки зрения онкологической безопасности требует выбора не только методики забора, подготовки и трансплантации жировой ткани, но и более тщательного подбора больных. Свободная пересадка аутологичной жировой ткани является дополнительной привлекательной опцией, улучшающей эстетические результаты реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Метастатическое поражение лимфоузлов и/или низкая дифференци-

ровка опухоли увеличивали риск местного рецидива среди больных, подвергшихся липофилингу. Однако прежде чем отказаться от трансплантации свободной жировой ткани у вышеупомянутых групп

больных РМЖ, потребуется масштабное рандомизированное контролируемое исследование.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spear SL. Fat for breast: where are we? *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:983-984. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818237cf>
2. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:35-46. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318290fad1>
3. Bertolini F, Lohsiriwat V, Petit JY, et al. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: a challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826:209-214. [PubMed]
4. Bertolini F, Petit JY, Kolonin MG. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *Br J Cancer.* 2015;112:419-423. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.657>
5. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23:582-588. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr158>
6. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24:1479-1484. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds660>
7. Akita S, Akino K, Hirano A, et al. Noncultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. *Stem Cells Int.* 2010;532704. <https://doi.org/10.4061/2010/532704>
8. Akita S, Yoshimoto H, Akino K, et al. Early experiences with stem cells in treating chronic wounds. *Clin Plast Surg.* 2012;39:281-292. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2012.04.005>
9. Phulpin B, Gangloff P, Tran N, et al. Rehabilitation of irradiated head and neck tissues by autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:1187-1197. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31819f2928>
10. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007;449:557-563. <https://doi.org/10.1038/nature06188>
11. Perrot P, Rousseau J, Bouffaut AL, et al. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS One.* 2010;5:e10999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010999>
12. Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65:283-288. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2011.07.017>
13. Martin-Padura I, Gregato G, Marighetti P, et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res.* 2012;72:325-334. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1739>
14. Gutowski KA. ASPS Fat Graft Task Force. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:272-280. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181a09506>
15. American Society of Plastic Surgeons. Post-mastectomy fatgraft/fat transfer ASPS guiding principles. Available online: <https://www.plasticsurgery.org/Documents/Health-Policy/Principles/principle-2015-post-mastectomy-fat-grafting.pdf>
16. Fertsch S, Hagouan M, Mander B, et al. Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling-matched cohort study with 200 patients. *Gland Surg.* 2017. <https://doi.org/10.21037/g.2017.03.11>
17. Myckatyn TM, Wagner JJ, Mehrara BJ, et al. Cancer Risk after Fat Transfer: A Multicenter Case-Cohort Study. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139:11-18. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002838>
18. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:385-393. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000475741.32563.50>
19. EORTC Breast Cancer Cooperative Group.; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3381-3387. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1366>
20. Johansen H, Kaae S, Jensen MB, et al. Extended radical mastectomy versus simple mastectomy followed by radiotherapy in primary breast cancer. A fifty-year follow-up to the Copenhagen Breast Cancer randomised study. *Acta Oncol.* 2008;47:633-638. <https://doi.org/10.1080/02841860801989753>
21. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19:403-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
22. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013;15:807-817. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref] <https://doi.org/10.1038/ncb2767>
23. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9:606-616. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-6-606>
24. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol.* 1989;5:102-110. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980050206>
25. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer.* 1983;51:1333-1338. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830415\)51:8<1333::AID-CNCR2820510802>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830415)51:8<1333::AID-CNCR2820510802>3.0.CO;2-T)
26. Brackstone M, Townson JL, Chambers AF. Tumour dormancy in breast cancer: an update. *Breast Cancer Res.* 2007;9:208. <https://doi.org/10.1186/bcr1677>
27. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:834-846. <https://doi.org/10.1038/nrc2256>
28. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest.* 2004;113:1040-1050. <https://doi.org/10.1172/JCI20465>
29. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1996;73:88-95. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.16>
30. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet.* 1999;354:896-900. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11104-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11104-2)

Поступила 01.03.20

Received 01.03.20

Принята к печати 13.03.20

Accepted 13.03.20