

## ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ УСТРАНЕНИЯ ДЕФОРМАЦИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ОБОГАЩЕННОЙ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Романенков Н.С.<sup>1</sup>, Мовчан К.Н.<sup>1,2</sup>, Морозов Ю.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, e-mail: [nickrom@inbox.ru](mailto:nickrom@inbox.ru);

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: [MovchanK@miac.zdrav.spb.ru](mailto:MovchanK@miac.zdrav.spb.ru)

В статье проанализированы данные исследователей о современных технологиях реконструкции молочных желез и устранении их деформаций, обусловленных последствиями хирургического лечения пациенток с опухолевыми процессами в glandulae mammae. Оценены возможности применения аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, при выполнении подобных операций. Сведения, содержащиеся в источниках научной литературы, интерпретированы в ракурсе оценки онкологической безопасности применения клеточных технологий при коррекции деформаций молочных желез, произошедших после резекции по поводу онкологических заболеваний. Основываясь на сведениях, опубликованных в работах ученых разных стран, определены перспективные направления проведения специальных исследований с целью получения достоверных научных данных об онкологической безопасности трансплантации жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для коррекции дефектов молочных желез, возникающих в случаях хирургического лечения злокачественных новообразований.

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

## ABOUT ONCOLOGICAL SAFETY OF BREAST DEFORMITIES CORRECTION USING AUTOLOGOUS FAT, ENRICHED WITH STEM CELLS

Romanenkov N.S.<sup>1</sup>, Movchan K.N.<sup>1,2</sup>, Morozov U.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Information and Analytical Center, Saint-Petersburg, e-mail: [nickrom@inbox.ru](mailto:nickrom@inbox.ru);

<sup>2</sup>Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: [MovchanK@miac.zdrav.spb.ru](mailto:MovchanK@miac.zdrav.spb.ru)

In the article analyzed the data about application of modern breast reconstruction techniques in cases of breast cancer patients treatment and surgical rehabilitation. The possibility of using autologous adipose tissue enriched with stem cells was evaluated. The information contained in the sources of the scientific literature was interpreted in terms of assessing the oncological safety of cellular technologies utilization in breast deformities correction after malignant tumor resection. Based on the information published in the works of scientists from different countries, promising directions for special studies have been identified to obtain reliable scientific data on the oncological safety of transplantation of autologous fat enriched with stem cells for postoperative breast deformities correction after malignant tumor removal.

Keywords: regenerative medicine, plastic surgery, breast cancer, mesenchymal stem cells, adipose tissue.

Технологии оказания медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями (ЗНО) непрерывно совершенствуются, но проблемы лечения пациенток с опухолевым процессом сохраняются [1,2]. Рак молочных желез (РМЖ) – одна из наиболее часто верифицируемых неоплазий среди женщин, проживающих в экономически развитых странах мира [3,4]. Хирургическое лечение пациенток, страдающих РМЖ, приводит к деформации молочных желез (МЖ), ухудшая качество жизни женщин в послеоперации [5,6]. В настоящее время хирургическое восстановление МЖ, либо коррекция их формы и объема во многих случаях оказываются одним из этапов реабилитации женщин, больных РМЖ.

Выполнение реконструктивных вмешательств таким пациенткам способствует их скорейшей психологической адаптации.

Применение аутологичной жировой ткани (АЖТ) для устранения деформаций МЖ после хирургического лечения РМЖ как в формате классического липофилинга (ЛФ), так и при липотрансфере с применением культуры стволовых клеток (СК) из жировой ткани (клеточно-связанном липотрансфере – КСЛ) рассматривается рядом исследователей как современный инновационный подход к решению подобных клинических задач [7,8]. Вопросы онкологической безопасности пациенток при устранении дефектов МЖ, возникших после хирургического лечения рака, с применением клеточных технологий в плане вероятности генерализации неопластического процесса и формирования локального рецидива опухоли пока изучены не в полной мере. Данное обстоятельство оказывается побудительным мотивом для специального изучения сведений исследователей, целенаправленно занимающихся вопросами пластической и реконструктивной хирургии МЖ.

### **Материалы и методы**

При проведении исследования пользовались базой научной медицинской литературы PubMed, Cochrane Library. Проанализированы 957 источников научной литературы за период с 2008 по 2017 гг., среди них выделены 39 публикаций, соответствующих теме изыскания.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Широко применяя трансплантацию АЖТ и СК, полученных из нее, для коррекции формы и объема МЖ пациенткам, перенесшим хирургическое лечение РМЖ, большинство специалистов все же не уделяют должного внимания вопросам, связанным с онкологической безопасностью проведения подобных операций [9]. В то же время ряд исследователей отводит особое место изучению аспектов онкологической безопасности применения СК из ЖТ в случаях коррекции дефектов мягких тканей тела человека в зоне удаления ЗНО. В том числе комплексному изучению механизмов взаимодействия между СК из ЖТ и их клеточным окружением в зоне имплантации в организм человека, поскольку исследование данных механизмов может способствовать предупреждению негативных последствий трансплантации АЖТ, обогащенной СК [10,11].

Между СК из ЖТ и клетками раковой опухоли МЖ *in vitro* происходят межклеточные взаимодействия, обуславливающие активацию типичных маркеров рака, 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 не позволяют полностью

экстраполировать результаты исследований, проведенных в экспериментальных условиях, на применение в клинической практике, так же как не позволяют считать, что выполнение КСЛ повышает частоту развития локальных рецидивов РМЖ [11].

Ряд авторов полагает, что СК из ЖТ при инъекциях в зону опухоли могут воздействовать на строму ЗНО МЖ, повышая метастатический потенциал клеток РМЖ. Некоторые исследователи приходят к выводу, что при имплантации СК из ЖТ в ткани МЖ могут происходить цитологические изменения, сравнимые с формированием опухоли, в частности, увеличение количества миофибробластов в тканях, что также выявляется и в строме инвазивного РМЖ [12]. СК из ЖТ способны приобретать фибробластический опухолевый фенотип, рассматриваемый как один из этапов канцерогенеза [13].

Доказано, что СК из ЖТ при локальном введении в ткани обеспечивают миграцию эндотелиальных клеток, стимулируют пролиферацию и способствуют метастатической трансформации клеток в опухолевом очаге [14].

В настоящее время установлено, что белки, секретируемые СК, в частности chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5), связаны с увеличением потенции клеток РМЖ к метастазированию [15]. А.Н. Kloppetal. [13] приводят данные о том, что активация опухолевых клеток РМЖ происходит как в случаях внутривенного введения СК из ЖТ, так и при локальных инъекциях.

В противовес точке зрения исследователей о потенцировании СК из ЖТ опухолевых клеток в локусе 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 потенциальные риски генерализации опухолевого процесса. В частности, по данным L. Zimmerlinetal. [16] при введении в зону удаления ЗНОМЖ СК из ЖТ способствуют пролиферации только опухолевых клеток РМЖ, не влияя на неизмененные клетки gl.mammae.

V. Eterno et al. [17] обнаружили, что СК из ЖТ не являются онкогенными сами по себе и не способны вызвать малигнизацию неизмененных клеток МЖ, но могут стимулировать онкогенное поведение с-MET-экспрессирующих клеток РМЖ, создавая в зоне роста ЗНО воспалительное микроокружение, обеспечивающее устойчивый рост опухоли на фоне неоангиогенеза.

Исследователями продемонстрировано, что с-MET является рецептором к тирозинкиназе, который, после связывания с его лигандом (фактором, роста гепатоцитов – hepatocyte growth factor, HGF), активирует различные пути передачи клеточных сигналов пролиферации, моторики, миграции и инвазии. В настоящее время установлено, что с-MET-рецептор не только играет важную роль в контроле гомеостаза тканей в нормальных

физиологических условиях, но и aberrантно активируется посредством мутаций, амплификации или избыточной экспрессии белка при раковых заболеваниях человека [18].

Фармакологическое ингибирование с-MET показало, что при перекрестных нарушениях связей HGF/c-MET между СК из ЖТ и клетками РМЖ повышается потенция опухолевых клеток к миграции, ЗНО приобретает способности к метастазированию, формируется устойчивая тенденция опухоли к самообновлению. Ведущая роль HGF / c-MET пути в рецидивировании РМЖ подтверждена лабораторно. Представленные результаты позволяют применять с-MET как предиктивный фактор при оценке риска развития рецидива РМЖ после трансплантации АЖТ, что, вероятно, позволит усилить онкологическую безопасность аутоадипотрансплантации [17].

Sun B. и et al. [19] сообщили о снижении темпов роста опухоли и метастазов РМЖ в случаях одновременного использования СК из ЖТ в эксперименте на животных.

Результаты деятельности исследователей в области фундаментальных наук неразрывно связаны с вопросами их клинического применения врачами разных специальностей. В частности, трансплантация АЖТ, содержащей СК, в настоящее время все шире применяется онкологами-маммологами и специалистами в области пластической хирургии с целью коррекции деформаций МЖ, обусловленных хирургическим лечением пациенток с РМЖ.

Одним из побудительных мотивов для специального изучения вопросов онкологической безопасности трансплантации АЖТ, содержащей СК, в случаях коррекции деформаций МЖ после хирургического лечения ЗНО gl.mammae, стала экстраполяция на лечение женщин, больных РМЖ, данных P. Perrot et al. [10] о случае рецидива остеосаркомы плеча. Через 13 лет после удаления первичной опухоли пациентке по эстетическим показаниям выполнен липофилинг с целью восполнения объема послеоперационного дефекта. В отдаленном послеоперационном периоде (через 18 месяцев после трансплантации АЖТ) у больной констатирован рецидив остеосаркомы плеча, что в итоге обусловило необходимость ампутации верхней конечности.

Частота рецидивного течения РМЖ в первом десятилетии после адьювантной химиотерапии достигает 20 % клинических наблюдений [20]. Кроме того, рецидив РМЖ после хирургического лечения пациенток с частичным сохранением ткани МЖ в 85 % случаев локализуется в том же месте, что и первичная опухоль [21]. В ряде публикаций авторы убеждены, что использование СК из ЖТ в зоне удаления ЗНО МЖ может спровоцировать активный рост единичных неудаленных опухолевых клеток и способствовать рецидиву неопластического процесса [22].

Ряд авторов считает, что выполнение ЛФ при реконструктивных операциях после резекции МЖ или мастэктомии по поводу внутрипротокового рака приводит к повышению вероятности рецидива ЗНО в группе пациенток младше 50 лет, при высокой степени злокачественности опухоли ( $Ki\ 67 \geq 14$ ). Несмотря на выявленные тенденции, для подтверждения полученных данных с позиций доказательной медицины требуется проведение специальных исследований [23].

При планировании ЛФ для реконструкции МЖ должно проводиться тщательное гистологическое подтверждение полноценного удаления опухоли во время первичного хирургического вмешательства. Пациентки, входящие в группу повышенного риска рецидива опухоли, должны быть информированы о возможных последствиях ЛФ перед операцией [23]. Кроме того, при наблюдении за состоянием женщин в отдаленном послеоперационном периоде необходимо регулярно осуществлять МРТ-контроль для своевременного выявления рецидивов ЗНО и осложнений хирургического вмешательства. В то же время исследователями подчеркивается необходимость выработки клинических рекомендаций, касающихся показаний для реконструкции МЖ с применением КСЛ, поскольку эта операция в будущем может стать обыденной процедурой, используемой в клинической практике [23].

C. Silva-Vergara et al. [24] приводят данные о результатах осуществления ЛФ в 319 случаях при коррекции формы и объема МЖ через 3 года после хирургического лечения РМЖ. По данным этих авторов частота осложненного течения послеоперационного периода составила 8,2 % клинических наблюдений (в структуре осложнений преобладали парциальный некроз жирового трансплантата, формирование жировых кист), летальных исходов не констатировано. В послеоперационном периоде выявлены 2 случая локальных рецидивов ЗНО, 2 наблюдения регионарного и 4 отдаленного метастазирования, что в общей сложности составило 3,1 %.

В 2012 г. онкологами-маммологами предпринято проспективное мультицентровое исследование «Restore-2», в ходе которого проанализированы данные о результатах обследования и лечения 71 пациентки, перенесшей операции по поводу РМЖ с формированием в послеоперационном периоде дефектов формы и объема МЖ [25]. Основной целью авторов являлась оценка реконструктивных и эстетических возможностей КСЛ в случаях коррекции послеоперационных деформаций МЖ через 12 и более месяцев после первичной операции. В большинстве (63,4 %) клинических наблюдений пациентки позитивно оценивали результаты выполненного вмешательства (по 6-балльной шкале) с удовлетворенностью в интервале от 4 до 6 баллов. Длительность наблюдения за женщинами, перенесшими операции по коррекции формы МЖ с применением КСЛ, превышала 12

месяцев. Авторы пришли к выводу, что КСЛ – эффективный и безопасный вариант хирургического вмешательства при необходимости реконструкции дефектов МЖ, сформировавшихся после их резекции по поводу рака [26].

Комплексное изучение аспектов онкологической безопасности КСЛ не входило в задачи исследования «Restore-2». Однако авторы констатировали, что у одной пациентки в течение периода наблюдения диагностирован отдаленный метастаз в подвздошную кость. Данный факт позволяет заключить, что, несмотря на клиническую эффективность операции, не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований, касающихся вопросов ее онкологической безопасности в случаях реконструкции дефектов мягких тканей в зоне удаления ЗНО [26].

Одномоментная реконструкция МЖ при хирургическом лечении ЗНО является методикой ограниченно применяемой по причинам необходимости соблюдения канонов онкологической безопасности [27,28]. В то же время ряд авторов считает, что преимущества одномоментной реконструкции МЖ при хирургическом лечении РМЖ в случае соблюдения определенных правил оказываются значительно выше, чем возможные негативные последствия выполнения подобных хирургических вмешательств. При этом пациентки не испытывают психоэмоциональных потрясений, присущих выполнению мастэктомии, несколько увеличивается длительность первичной операции, но снижается необходимость в проведении повторных хирургических вмешательств [27-29]. Данные современных исследований, позволяющих оценить результаты резекционных методик хирургического лечения РМЖ, оказываются аргументами в пользу точки зрения о том, что при начальных стадиях рака объем удаляемых тканей МЖ (секторальная резекция, квадрантэктомия, радикальная мастэктомия) не влияет на вероятность рецидива заболевания или выживаемость пациенток [27-29].

Резекция МЖ, в отличие от мастэктомии, получает все большее признание онкологов-маммологов по причине лучших эстетических результатов данного вмешательства и повышения качества жизни пациенток после операции [30,31]. Резекция МЖ, частота проведения которой в настоящее время достигает 75 % случаев от числа хирургических вмешательств, выполняемых при начальных стадиях РМЖ, пока не предполагает однозначной тактики пластической коррекции деформаций МЖ, формирующихся в послеоперационном периоде [32,33]. Применение лоскутов мягких тканей с микрохирургической методикой их трансплантации при минимальных деформациях МЖ себя не оправдывает. Экспандерная дерматензия в сочетании с дальнейшим эндопротезированием МЖ не может быть оптимальной методикой для одномоментной

реконструкции, поскольку большинство пациенток, перенесших резекцию МЖ по поводу рака, проходят послеоперационный курс лучевой терапии [34-36].

Без реконструкции МЖ в ближайшие сроки после удаления ЗНО со временем происходит выраженная рубцовая ретракция тканей, что приводит к девиации компонентов сосково-ареолярного комплекса в сторону резецированной части железы. В этих случаях выполнение ЛФ не позволяет достигнуть надлежащей степени коррекции деформации МЖ [37].

Одним из обоснованных вариантов комплексного устранения проблем, возникающих после резекции МЖ по поводу рака, можно рассматривать предложение R. Molto' Garcia et al.[37], располагающих опытом одномоментного восполнения объема и коррекции формы МЖ при их резекции по поводу ЗНО. Для этого авторы предлагают применять АЖТ, содержащую СК. Сообщается о положительных результатах выполнения данного вмешательства, отсутствии риска локального рецидивирования опухоли в виду имплантации ЖТ вне зоны хирургического удаления ЗНО.

Данные ряда исследований позволяют считать, что обогащение АЖТ культурой СК повышает степень приживления трансплантата, не сопровождаясь повышенным риском развития РМЖ [38]. Использование обогащения АЖТ СК в сочетании с факторами роста тромбоцитов также увеличивает степень приживления аутоадипотрансплантата в случаях реконструкции МЖ, не увеличивая риск рецидива ЗНО [39].

### **Заключение**

Поиск путей снижения длительности социальной реабилитации женщин, больных РМЖ, – одно из актуальных направлений 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 опции изучения технологий клеточной терапии возможны. ЖТ, как источник аутологичного пластического, в том числе клеточного, материала может и должна использоваться для воссоздания утраченных тканей МЖ. Тем не менее масштабное внедрение подобных технологий в клиническую практику пока сдерживается отсутствием научных данных, полученных при репрезентативных исследованиях, позволяющих убедительно констатировать абсолютную онкологическую безопасность ЛФ и КСЛ, как перспективных методик восстановления МЖ пациенткам, оперированным по поводу РМЖ. Тем не менее даже опубликованные факты 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 АЖТ, дополненной введением СК из ЖТ, станет неотъемлемой частью комплексной реабилитации женщин, оперированных по поводу РМЖ.

### Список литературы

1. Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании / Г.А. Дашян [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – № 2. – С. 169-173.
2. 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.
3. Icaza G., Núñez L., Bugueño H. Epidemiological analysis of breast cancer mortality in women in Chile. // Rev Med Chil. 2017; Vol. 145, no. 1. P. 106-114.
4. Ginsburg O., Bray F., Coleman M.P., et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health // Lancet. 2017. Vol. 389, no. 10071. P. 847-860.
5. Анализ показателей качества жизни больных раком молочной железы / Э.Э. Топузов [и др.] // Профилактич. и клинич. медицина. – 2011. – Т.3, № 40. – С. 223-225.
6. Lee J.W., Kim M.C., Park H.Y., Yang J.D. Oncoplastic volume replacement techniques according to the excised volume and tumor location in small- to moderate-sized breasts // Gland Surg. 2014. Vol.3, no.1. P. 14-21.
7. Kamakura T., Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. Aesthet. Plast. Surg. 2011, no. 35. P. 1022–1030.
8. Rigotti G., Marchi A., Galie M., et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells // Plast. Reconstr. Surg. 2007, no.119. P. 1409–1422; discussion 23–24.
9. Grabin S., Antes G., Stark G.B., Motschall E., Buroh S., Lampert F.M. Cell-assisted lipotransfer – a critical appraisal of the evidence // Dtsch. Arztebl. Int. 2015, no. 112. P. 255-261.
10. Perrot P., Rousseau J., Bouffaut A.L., et al. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence // PLoS ONE [Electronic Resource] 2010; 5: e10999.
11. Kuhbier J.W., Bucan V., Reimers K. et al. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells // Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 134, no. 3. P. 414-423.
12. Muehlberg F.L., Song Y.H., Krohn A. et al. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis // Carcinogenesis. 2009, no. 30. P. 589-597.



13. Klopp A.H., Gupta A., Spaeth E. et al. Concise review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? // *Stem cells*. 2011, no. 29. P. 11-19.
14. Lazenec G., Jorgensen C. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? // *Stem Cells*. 2008, no.26. P. 1387-1394.
15. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P. et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis // *Nature*. 2007, no. 449. P. 557-563.
16. Zimmerlin L., Donnenberg A.D., Rubin J.P. et al. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates // *Tissue Eng. Part A*. 2011, no. 17. P. 93-106.
17. Eterno V., Zambelli A., Pavesi L. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling /// *Oncotarget*. 2013. Vol. 5. P. 613-633.
18. Organ S.L., Tsao M-S., de Bono J.S. An overview of the c-MET signaling pathway // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2011. Vol. 3, no. 2. Suppl. 1. P. 7-19.
19. Sun B., Roh K.H., Park J.R. et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model // *Cytotherapy*. 2009, no. 11. P. 289-298.
20. Zimmerlin L., Donnenberg A.D., Rubin J.P. et al. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates // *Tissue Eng. Part A*. 2011, no.17. P. 93-106.
21. Petit J.Y., Botteri E., Lohsiriwat V., et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients // *Ann. Oncol*. 2012, no. 23. P. 582-588
22. Chandler E.M., Seo B.R., Califano J.P., et al. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2012, no. 109. P. 9786-9791.
23. Petit J.Y., Rietjens M., Botteri E. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study // *Annals of Oncology*. 2013, no. 24. P. 1479-1484.
24. Silva-Vergara C., et al. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2015.12.029>.
25. Perez-Cano R., Vranckx J.J., Lasso J.M. et al. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2012, no. 38. P. 382–389.

26. Lampert F.M., Grabin S., Bjorn Stark G. The RESTORE-2 trial: proof of safety and efficacy of regenerative-cell enriched; fat-grafting? // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012, no. 38. P. 1231–1232; author reply 3-4.
27. Huang C.J., Hou M.F., Lin S.D., et al. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* 2006, no.118. P. 1079–1086.
28. Crisera C.A., Chang E.I., Da Lio A.L. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? // *Plast. Reconstr. Surg.* 2011, no. 128. P. 32–41.
29. Stralman K., Mollerup C.L., Kristoffersen U.S., et al. Long- term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction // *Acta Oncol.* 2008, no. 47. P. 704-708.
30. Haloua M.H., Krekel N.M.A., Winters H.A., et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects // *Ann. Surg.* 2013, no. 257. P. 609-662.
31. Waljee J.F., Hu E.S., Ubel P.A., et al. Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life // *J. Clin. Oncol.* 2008, no. 26. P. 3331–3337.
32. Al-Ghazal S.K., Fallowfield L., Blamey R.W. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999, no. 25. P. 571-573.
33. Wang H.T., Barone C.M., Steigelman M.B., et al. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy // *Aesthet. Surg. J.* 2008, no. 28. P. 165-170.
34. Barry M., Kell M.R. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011, no.127. P. 15-22.
35. Pestana I.A., Campbell D.C., Barthi G., et al. Factors affecting complications in radiated breast reconstruction // *Ann. Plast. Surg.* 2013, no.70. P. 542-545.
36. Spear S.L., Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications // *Plast. Reconstr. Surg.* 2000, no.105. P. 930-942.
37. Molto' Garcia R., Gonzalez Alonso V., Eloisa M., Domenech V. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae // *Breast Cancer.* 2016. Vol. 23, no. 1. P. 134-140.
38. Kolle S.F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A.B., et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382, no. 9898. P. 1113–1120.

39. Gentile P., Di Pasquali C., Bocchini I., Floris M., Eleonora T., Fiaschetti V., Floris R., Cervelli V. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma // Surg. Innov. 2013, no. 20. P. 370-376.