***І.М. Мотузюк*[1,2]**
https://orcid.org/0000-0002-8332-3280
***О.І. Сидорчук*[1]**
https://orcid.org/0000-0002-6209-1353
***А.В. Ганущак*[2]**
https://orcid.org/0009-0009-0489-5562
***Ю.О. Леоненко*[1]**
https://orcid.org/0009-0004-0849-6490
***Д.І. Костенко*[1]**
https://orcid.org/0009-0001-4779-7243

[1] *Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
[2] *Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна*

DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.203

ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА РИЗИК МІСЦЕВОГО РЕЦИДИВУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Однією з поширених технік корекції форми грудей після оперативного втручання є ліпофілінг, що передбачає перенесення жирової тканини в ділянки післяопераційних дефектів. Результати сучасних клінічних та лабораторних досліджень свідчать про відсутність суттєвого підвищення ризику локорегіонального рецидиву раку молочної залози (РМЗ) після ліпофілінгу, однак експериментальні дані щодо впливу стовбурових клітин жирової тканини на пухлинне мікрооточення залишаються неоднозначними. У оглядовій статті проаналізовано сучасні наукові дані щодо онкологічної безпеки ліпофілінгу після хірургічного лікування РМЗ, зокрема вплив стовбурових клітин жирової тканини на міграцію та проліферацію залишкових пухлинних клітин, взаємодію зі стромальними компонентами та частоту виникнення рецидивів. Особливу увагу приділено порівнянню результатів експериментальних моделей in vitro та клінічних досліджень.

Ключові слова: *ліпофілінг, рак молочної залози, локорегіональний рецидив, пухлинне мікрооточення, стовбурові клітини жирової тканини, онкологічна безпека.*

Сучасне хірургічне лікування пацієнток з раком молочної залози (РМЗ) передбачає поєднання радикального видалення пухлини та відтворення естетично прийнятної молочної залози. Однією з поширених технік корекції форми залози після оперативного втручання з приводу РМЗ є ліпофілінг, який передбачає перенесення аутологічної жирової тканини в ділянки післяопераційних дефектів з метою корекції форми або реконструкції молочних залоз. Однак відомо, що завдяки паракринній та аутокринній секреції факторів росту стовбурові клітини жирової тканини (СКЖТ) мають здатність сприяти ангіогенезу і проліферації, а в подальшому диференціюватися в різні спеціалізовані типи клітин. Тому важливою є оцінка ризиків розвитку локального рецидиву онкологічного процесу в місці підсадки жирової тканини. Ключовими питаннями є також визначення ролі міжклітинної взаємодії стромальних і злоякісно трансформованих клітин в пухлинному мікрооточенні та ролі СКЖТ, як ймовірного сприятливого середовища для розвитку рецидиву РМЗ.

З **метою** дослідження впливу ліпофілінгу, проведеного після пов'язаних з РМЗ оперативних втручань, на розвиток локорегіонального рецидиву в довгостроковій перспективі нами були проаналізовані наукові публікації, що містять результати експериментальних та клінічних досліджень за останні 10 років.

Критичним чинником прогресування пухлинного процесу та ефективності терапевтичної відповіді є мікрооточення пухлини. Мікрооточення РМЗ складається з позаклітинного матриксу та численних типів стромальних клітин, серед яких ендотеліальні та імунні клітини, фібробласти, адипоцити. Регуляція процесів міжклітинної взаємодії в пухлині здійснюється шляхом паракринної та аутокринної секреції факторів росту і ангіогенезу [1]. Зокрема відомо, що жирова тканина окрім функції збереження енергії та регулювання енергетичного обміну, виконує секреторну функцію: адипоцити синтезують і виділяють гормони (адипокіни, включно із лептином), фактор некрозу пухлин-α (*tumor necrosis factor*-α, TNF-α),

Цитування: Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ганущак А.В., Леоненко Ю.О., Костенко Д.І. Вплив аутологічної трансплантації жирової тканини на ризик місцевого рецидиву раку молочної залози. Онкологія. 2026. 28, № 3. С. 203–206. https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.203

© РН «Akademperiodyka» of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

інтерлейкін-6 (*interleukin*-6, IL-6), фактор росту гепатоцитів (*hepatocyte growth factor*, HGF). Під час дослідження стану мамарної жирової тканини у пацієнток із тричі негативним РМЗ було встановлено, що мікрооточення пухлини зазнає значних морфологічних та метаболічних змін: відмічали зростання швидкості генерування супероксидних радикалів, підвищення активності цитохрому Р450 та рівня окисних пошкоджень ДНК, що є несприятливими чинниками перебігу захворювання [2]. Саме тому взаємозв'язок між клітинами мікрооточення (включно з адипоцитами) впливає на ключові ланки канцерогенезу (формування гетерогенності пухлини, епітеліально-мезенхімальний перехід з подальшою міграцією, інвазією та метастазуванням), а також на терапевтичну відповідь і розвиток резистентності. Отже, незлоякісні клітини мікрооточення пухлини відіграють важливу роль в онкогенезі на всіх етапах прогресування злоякісного процесу [3].

Все частіше звертають увагу на зв'язок пухлинного мікрооточення, а саме клітин строми, які зазнали епігенетичної модифікації при взаємодії з прогресуючою пухлиною, на розвиток локорегіонального рецидиву. Особливо гостро стало питання впливу реконструктивної аутологічної пластики, зокрема за допомогою ліпофілінгу [4]. У 2012 р. Комітет з безпеки пацієнтів наголосив на необхідності представлення більшої кількості доказових рекомендацій щодо безпеки трансплантації жирової тканини в реконструйовану після мастектомії молочну залозу або її ложе [5]. Аутологічний перенос жирової тканини залишається привабливою реконструктивною методикою з низьким рівнем ускладнень, але варіабельність приживлення трансплантата пояснюється відмінностями в локальному ангіогенезі. Через відсутність початкової судинної сітки трансплантовані тканини та органи піддаються гіпоксії невдовзі після трансплантації та схильні до апоптозу [6]. Для вирішення цієї проблеми було запропоновано поєднати перенос цільного жирового трансплантата з ін'єкційним введенням отриманих з жирової тканини стовбурових клітин для підтримки формування нової судинної мережі, оскільки жирова тканина є багатим джерелом як ендотеліальних клітин-попередників, так і мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин [7].

Жирова тканина є багатоклітинною гетерогенною структурою, що складається з адипоцитів, преадипоцитів, фібробластів, імунних, ендотеліальних і жирових стовбурових клітин та має виражену секреторну активність [8]. СКЖТ вважають медіатором регенерації тканин шляхом секреції специфічних факторів. Ці клітини секретують численні фактори росту, включаючи основний фактор росту фібробластів (*basic fibroblast growth factor*, bFGF), фактор росту судинного ендотелію (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), інсуліноподібний фактор росту 1, фактори росту гепатоцитів (HGF) та трансформуючий фактор росту (*transforming growth factor β1*, TGF-β1) [9]. В умовах гіпоксії зростає секреція стовбуровими клітинами VEGF, bFGF та HGF. Окрім секреції власних факторів росту, СКЖТ здатні реагувати на зовнішні стимули, зокрема посилюючи проліферацію у відповідь на дію bFGF та PDGF: bFGF вивільняється з пошкодженого позаклітинного матриксу, PDGF — з активованих тромбоцитів при кровотечі. Рецептори PDGF α та β експресуються на стовбурових клітинах, а сигналізація рецептора PDGF β бере участь у стимуляції функціональної активності цих клітин. СКЖТ експресують також рецептори VEGF, HGF, епідермального фактора росту (*epidermal growth factor*, EGF). Показано, що попередники адипоцитів виживають в ішемічних тканинах, тоді як зрілі адипоцити в умовах ішемії швидко гинуть. Крім того, за умов гіпоксії стовбурові клітини секретують ангіогенні фактори, а також здатні до саморегуляції факторами росту з подальшою проліферацією та диференціацією. Це дозволяє зробити припущення, що трансплантована на місце видаленої пухлини секреторно активна жирова тканина може створити сприятливі умови для рецидиву РМЗ.

При співставленні результатів експериментальних досліджень *in vitro* або *in vivo* щодо можливості посилення пухлинного процесу в присутності СКТЖ, а також клінічних досліджень, що передбачають ретроспективний аналіз частоти розвитку рецидиву РМЗ після проведеного ліпофілінгу, отримані суперечливі висновки. *In vitro* оцінку показників міжклітинної взаємодії та міграції злоякісно трансформованих клітин проводили в умовах кокультивування клітин РМЗ (BrCa) та ліпоаспірату. Показник міграції клітин BrCa при спільному їх культивуванні зі стовбуровими клітинами жирового походження виявився приблизно вдесятеро вищим, ніж у монокультурі [10]. В той же час, дослідження *in vivo* впливу трансплантації жирової тканини на прогресування РМЗ показало, що ін'єкція СКЖТ та пухлинних клітин в жирові подушечки молочної залози мишей не призводила до прискорення росту експериментальної пухлини [11]. При проведенні дослідження тваринам прищеплювали клітини лінії MCF-7, через 2 тижні поруч із пухлинним осередком вводили стерильний фізіологічний розчин або людський жировий трансплантат. Через 8 тижнів аналізували об'єм, масу та гістологічний ступінь пухлин, рівень Ki-67 і наявність метастазів. Виявлено, що тварини, яким проводили ліпофілінг, мали менший об'єм і масу пухлини, а також нижчий індекс проліферації Ki-67 порівняно з контрольною групою. Більш виражену макроскопічну інвазію спостерігали в контрольній групі мишей, яким вводили фізіоло-

гічний розчин. За гістологічним ступенем пухлин контрольна та дослідна групи вірогідно не відрізнялися. У жодної тварини не було виявлено метастатичного ураження [11].

Проводяться також клінічні дослідження, що полягають в ретроспективній оцінці частоти локорегіональних рецидивів у пацієнток, яким здійснювали ліпофілінг [12–15]. Когортне дослідження, що полягало в оцінці показників виживаності після лікування РМЗ протягом 31 міс., включало дані 100 пацієнток з проведеним ліпофілінгом та реконструкцією DIEP-клаптем та 100 пацієнток контрольної групи. Підвищеного ризику локального, регіонального та віддаленого рецидиву пухлини у пацієнток, яким проводили ліпофілінг, порівняно з контрольною групою не спостерігали [12].

Окремо варто виділити роботу, присвячену аналізу публікацій щодо ризику рецидиву РМЗ у пацієнток, які перенесли ліпофілінг після органозберігаючої операції. Дослідження проведене за даними систематичного онлайн-пошуку відповідно до рекомендацій PRISMA, критерії пошуку включали всі форми операцій зі збереженням молочної залози, пересадку жирової тканини та інтервали між ін'єкціями. Пацієнтки, які перенесли мастектомію, були виключені. Вимоги для визначення ліпофілінгу як "безпечного" включали опис інтервалу між резекцією та ліпофілінгом; мінімальний період спостереження 6 років після резекції залози; мінімальний період спостереження 3 роки після ліпофілінгу; наявність контрольної групи; контрольні групи, узгоджені за ER/PR/Her-2; аналіз підгруп, зосереджений на ER/PR/Her-2 для визначення зв'язку з рецидивом. Критеріям включення та виключення відповідали дев'ятнадцять досліджень. Діапазон часу від проведення операції зі збереженням молочної залози до ін'єкції жирової тканини становив 0–76 міс. Середній час спостереження після ліпофілінгу становив від 23 діб до 60 міс. Два дослідження мали достатній час спостереження як після первинної резекції, так і після ліпофілінгу. В сімнадцяти дослідженнях з дев'ятнадцяти визначений інтервал між резекцією та ліпофілінгом, але відсутній єдиний висновок щодо того, як швидко можна виконати ліпофілінг після первинного втручання. У восьми дослідженнях проведений аналіз підгруп у випадках рецидиву та виявлена кореляція між розвитком рецидиву після ліпофілінгу та кількістю позитивних пахвових лімфатичних вузлів, внутрішньоепітеліальною неоплазією, високодиференційованим гістологічним типом, підтипом Luminal A, віком <50 років, експресією Ki-67 та терміном проведення ліпофілінгу протягом 3 міс. після первинної резекції [14, 15].

Підвищений ризик локорегіонального рецидиву був виявлений, при проведенні ліпофілінгу протягом перших 36 міс. після операції з приводу РМЗ. Дані цього дослідження підтвержують необхідність встановлення стійкої ремісії перед проведенням корекції шляхом аутологічної трансплантації [16].

Таким чином, оцінка мамарної жирової тканини, як важливого фактора канцерогенезу у пацієнток з РМЗ, є важливою в прогнозі результатів терапії, а також при виборі методу реконструктивних втручань після проведеного радикального лікування. Проведення аутологічної трансплантації жирової тканини з метою реконструкції молочної залози є доволі поширеною технікою, що зарекомендувала себе мінімальними ризиками ускладнень. Але доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* свідчать про потенційні ризики розвитку рецидиву із залишкових ракових клітин завдяки активній секреції в СКЖТ факторів росту та ангіогенезу. Такі дані пояснюють настороженість щодо розвитку локорегіональних рецидивів у пацієнток із РМЗ в анамнезі. Спостереження пацієнток після ліпофілінгу в умовах ретроспективних досліджень не продемонструвало статистично суттєвого збільшення частоти розвитку локорегіональних рецидивів, що в свою чергу свідчить про безпечність цієї техніки в клінічній практиці. Варто зазначити, що в більшості проаналізованих робіт час спостереження за пацієнтками після проведення ліпофілінгу становив від 2 до 5 років, пік пізнього локального рецидиву (який виникає через 5–8 років) не оцінювався, тому необхідно продовжувати спостереження в більш довгостроковій перспективі виживаності. Визначено, що супутнє введення жирових трансплантатів, збагачених стовбуровими клітинами, слід використовувати з обережністю, принаймні до встановлення стійкої ремісії. Звідси, необхідним є подальше вивчення питання щодо безпеки та онкологічного ризику ліпофілінгу в умовах клінічних досліджень, зі сформованою вибіркою пацієнток в залежності від об'ємів проведеного оперативного втручання (мастектомія/органозберігаюча операція), встановлення безпечного інтервалу між проведенням оперативного втручання та ліпокорекції постопераційних дефектів, визначення кореляції частоти місцевих рецидивів після проведеного ліпофілінгу в залежності від гістотипу РМЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Place AE, Jin Huh S, Polyak K.** The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. Breast Cancer Res 2011; **13** (6): 227. https://doi.org/10.1186/bcr2912
2. **Burlaka AP, Vovk AV, Motuziuk IM, *et al.*** Pokaznyky redoksstanu mamarnoi zhyrovoi tkanyny — vazhlyvyi faktor pukhlynnoho mikrootochennia u khvorykh na rak molochnoi zalozy. Onkolohiia 2019; **21** (2): 131–133. (in Ukrainian)
3. **Ferreira Almeida C, Correia-da-Silva G, Teixeira N, Amaral C.** Influence of tumor microenvironment on the different breast cancer subtypes and applied therapies. Biochem

pharmacol 2024; **223**: 116178. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116178
4. **Lucocq J, Baig H, Michael Dixon, J.** The impact of immediate lipofilling on oncological outcomes, complication rates and patient reported outcomes in breast conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2025; **51** (11): 110446. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2025.110446.
5. **Abu-Ghname A, Perdanasari AT, Reece EM.** Principles and applications of fat grafting in plastic surgery. Semin Plast Surg 2019; **33** (3): 147–54. https://doi.org/10.1055/s-0039-1693438.
6. **Li Q, Lan P.** Activation of immune signals during organ transplantation. Signal Transduct Target Ther 2023; **8** (1): 110. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01377-9.
7. **Zimmerlin L, Donnenberg AD, Rubin JP, *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; **17** (1–2): 93–106. https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0248.
8. **Piccotti F, Rybinska I, Scoccia E, *et al*.** Lipofilling in breast oncological surgery: A safe opportunity or risk for cancer recurrence? Int J Mol Sci 2021; **22** (7): 3737. https://doi.org/10.3390/ijms22073737.
9. **Tsuji W, Rubin JP, Marra KG.** Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. World J Stem Cells 2014; **6** (3): 312–21. https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.312.
10. **Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, *et al*.** White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. Cancer Res 2009; **69** (12): 5259–66. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3444.
11. **Orbay H, Hinchcliff KM, Charvet HJ, Sahar DE.** Fat graft safety after oncologic surgery: Addressing the contradiction between in vitro and clinical studies. Plast Reconstr Surg 2018; **142** (6): 1489–99. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004992.
12. **Fertsch S, Hagouan M, Munder B, *et al*.** Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling-a matched cohort study with 200 patients. Gland Surg 2017; **6** (4): 315–23. https://doi.org/10.21037/gs.2017.03.11.
13. **Casarrubios JM, Francés M, Fuertes V, *et al*.** Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. Gland Surg 2021; **10** (3): 914–23. https://doi.org/10.21037/gs-20-775.
14. **Yan M, Bustos SS, Kuruoglu D, *et al*.** Oncological safety of lipofilling after breast conserving surgery. Gland Surg 2020; **9** (3): 620–1. https://doi.org/10.21037/gs.2020.03.23.
15. **Cohen S, Sekigami Y, Schwartz T, *et al*.** Lipofilling after breast conserving surgery: a comprehensive literature review investigating its oncologic safety. Gland Surg 2019; **8** (5): 569–80. https://doi.org/10.21037/gs.2019.09.09.
16. **Silva-Vergara C, Fontdevila J, Weshahy O, *et al*.** Breast cancer recurrence is not increased with lipofilling reconstruction: A case-controlled study. Ann Plast Surg 2017; **79** (3): 243–8. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001106.

THE EFFECT OF AUTOLOGOUS FAT GRAFTING ON THE RISK OF LOCAL BREAST CANCER RECURRENCE

I.M. Motuziuk[1,2], O.I. Sydorchuk[1], A.V. Ganuschak[2], Y.O. Leonenko[1], D.I. Kostenko[1]

[1] Bogomolets National Medical University,

[2] Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. One of the common techniques for correcting breast shape after surgery is lipofilling, which involves transferring adipose tissue to areas with postoperative defects. The results of recent clinical and laboratory studies indicate no significant increase in the risk of locoregional breast cancer recurrence following lipofilling; however, experimental data on the effect of adipose-derived stem cells on the tumor microenvironment remain inconclusive. This review article analyzes current scientific data on the oncological safety of lipofilling following surgical treatment of breast cancer, specifically the effect of adipose-derived stem cells on the migration and proliferation of residual tumor cells, their interaction with stromal components, and the incidence of recurrence. Particular attention is paid to comparing the results of in vitro experimental models and clinical studies.

Keywords: lipofilling, breast cancer, locoregional recurrence, tumor microenvironment, adipose-derived stem cells, oncological safety.

Адреса для листування:

Мотузюк І.М.
01601, Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
E-mail: 180978igor@gmail.com

Одержано: 20.07.2026
Рекомендовано до друку: 02.09.26
Підписано до друку: 02.11.2026