

УДК 618.19-006.6+617-08

ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ МОТУЗЮК<sup>1</sup>, ОЛЕГ ІГОРОВИЧ СИДОРЧУК<sup>1</sup>,  
ЄВГЕНІЙ ВІКТОРОВИЧ КОСТЮЧЕНКО<sup>1</sup>, НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА КОВТУН<sup>2</sup>,  
ПЕТРО ЛЕОНІДОВИЧ ПОНЯТОВСЬКИЙ<sup>1</sup>,  
АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА ГОЛУБОВСЬКА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СПАДКОВИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

**Реферат.** У статті наведено результати аналізу хірургічного лікування 56 хворих на рак грудної залози, що мають високий ризик спадковості захворювання та відповідають одному або декільком критеріям для генетичного тестування за рекомендаціями NCCN vers. 2. 2019. За результатами генетичного тестування методом ДНК-секвенування було виявлено 33 мутації в 12 генах у 52,7 % хворих. Було показано, що обсяг хірургічного втручання відрізняється залежно від результату генетичного тестування.

**Ключові слова:** генетичне тестування, BRCA, підшкірна мастектомія, органозберігальні операції, реконструкція грудної залози.

**Актуальність.** Ризик повернення раку та необхідності повторного лікування є аргументом на користь розширення обсягу лікування (з профілактичною метою) для багатьох хворих на рак грудної залози (РГЗ). Обсяг оперативного лікування (органозберігальна операція, мастектомія або білатеральна операція), необхідність та вид ад'ювантної системної терапії, необхідність променевої терапії вирішується мультидисциплінарним підходом за участю і самого пацієнта [1–3].

При виборі обсягу хірургічного лікування хворих на РГЗ необхідно зважати не лише на можливість виконання радикального оперативного втручання з добрим косметичним результатом, але і на ризик виникнення в майбутньому нової пухлини після завершення спеціального лікування [2–3].

На сьогодні єдиним методом діагностики, що дозволяє спрогнозувати ризик виникнення нової пухлини (метахронного раку), є генетичне тестування на мутації генів спадкового раку. Синдром спадкового раку грудної залози та яєчників (НВОС) є досить поширеним: за останніми даними близько 23 % усіх хворих на рак яєчників є носіями спадкових мутацій та до 15–21 % хворих на РГЗ. При виявленні мутації гена спадкового раку можна спрогнозувати ризик виникнення раку повторно (у контралатеральній грудній залозі, у цій же грудній залозі після органозберігального лікування, а також в інших органах). Цей ризик буде залежати від гена, в якому виявлено мутацію, від самої мутації в цьому гені (наскільки

дана мутація порушує функцію гена та підвищує ризик виникнення раку), від віку та деяких інших факторів. Для багатьох мутацій на сьогодні вже відомі цифрові показники підвищення ризику на основі даних світової статистики, для інших — відомий лише факт підвищення ризику (без точних цифрових даних). Є і мутації, які мало досліджені, рідкісні, їх вплив на сьогодні невідомий. Для прикладу, за даними Graeser МК, у 62,9 % (95 % ДІ, 50,4 % – 75,4 %) пацієнтів, носіїв BRCA1 мутації, що були молодші за 40 років на момент діагностування РГЗ, виник рак контралатеральної грудної залози. Або інший приклад, патогенна мутація P157T у гені CHEK2 дає досить мале підвищення ризику РГЗ (до 15 % до 70-річного віку) [1–3].

Іншим аргументом важливості генетичного тестування для обрання тактики лікування є такий. При проведенні органозберігального лікування за стандартами обов'язковим є проведення променевої терапії для забезпечення локального контролю та зниження ризику рецидиву. Під час променевої терапії здорових тканин грудної залози відбувається пошкодження ДНК. Мутації в генах-супресорах пухлини призводять до порушення репарації ДНК клітинами грудної залози. Якщо пацієнт є носієм мутації, репарація ДНК порушена, таким чином променева терапія підвищує ризик виникнення метахронного раку. Особливо це стосується мутацій у гені TP53, першочергова роль якого — це прийняття рішення репарувати пошкоджену ДНК або викликати апоптоз. У такому випадку необхідно обговорити зміну тактики хірургічного лікування та провести мастектомію, що дозволить у подальшому уникнути променевої терапії.

© І. М. Мотузюк, О. І. Сидорчук, Є. В. Костюченко,  
Н. В. Ковтун, П. Л. Понятовський, А. О. Голубовська, 2020

В Україні питання необхідності променевої терапії у таких хворих є особливо актуальним, враховуючи низьку забезпеченість держави лінійними прискорювачами [4–10].

Результати генетичного тестування впливають і на схеми хіміотерапії, однак дане питання у цій роботі не досліджувалося.

Мета. Враховуючи сучасні можливості генетичного тестування проаналізувати його вплив на вибір обсягу хірургічного лікування хворих на РГЗ.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

56 жінок, хворих на неметастатичний рак грудної залози, що пройшли генетичне тестування методом ДНК-секвенування, було включено у дане проспективне дослідження. Середній вік пацієнток на момент встановлення діагнозу (першого) склав  $37,9 \pm 9,02$  років. Наймолодша пацієнтка мала вік 19 років, найстарша — 73 роки. Усі хворі відповідали одному або декільком критеріям генетичного тестування за рекомендаціями NCCN vers. 2. 2019. Період спостереження склав 12 місяців. Безрецидивна виживаність усіх хворих впродовж періоду спостереження склала 100 %.

Усі хворі мали дві генетичні консультації. На першій консультації, перед генетичним тестуванням, хворі були анкетовані, їм надавалася повна інформація щодо можливостей і обмежень генетичного тестування, роз'яснювалися усі запитання. Під час другої консультації обговорювалися результати генетичного тестування. При виявленні мутації надавалася інформація про відомі дані зі світової статистики щодо ризиків виникнення нової пухлини при даній мутації. Зокрема, інформація надавалася про мутації високого ризику (у генах BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, STK11), помірного ризику (ATM, PALB2, CHEK2, BRIP1, BARD1, NBN), а також низького ризику та мутації невизначеної патогенності із урахуванням анамнезу пацієнта. Далі обговорювалися переваги і недоліки, користь та обмеження можливих подальших тактик ведення у даній індивідуальній ситуації. Зокрема, обговорювалася можливість проведення білатеральної операції: юнілатеральної мастектомії з лікувальною метою та ризик-знижуючої (профілактичної) контралатеральної мастектомії з одномоментною реконструкцією обох грудних залоз. Рекомендації NCCN vers. 2. 2019 використовувалися при консультуванні пацієнтів відповідно до наказу № 1422 МОЗ України.

За результатами генетичного консультування оцінювалася обрана пацієнтом тактика хірургічного лікування: чи вплинули результати генетичного тестування на обсяг обраної операції та який саме обсяг операції було обрано. Для більшості пацієнтів основними аргументами на користь обрання білатеральної підшкірної мастектомії з одномоментною реконструкцією було зниження ризику повернення раку та необхідності повторного лікування, досягнення симетричного естетичного результату, відсутність

необхідності у детальному спостереженні, скринінгу та інших методах профілактики.

За обсягом оперативного втручання хворі були розподілені на 4 групи:

1. Органозберігальна операція (BCS, breast-conserving surgery)

2. Підшкірна мастектомія (NSM, nipple-sparing mastectomy)

3. Мастектомія за Маденом (SM, simple mastectomy)

4. Хворі, що мали декілька операцій (BCS->NSM дві операції, одна за іншою).

Хворим 2–4 груп виконувалися одномоментні реконструкції грудної залози імплантатами, власними тканинами (шкірно-м'язові клапти) або комбінацією імплантата та власних тканин.

Кожну з 4 груп було поділено також на 2 підгрупи залежно від того, чи проводилася операція одностороння чи з двох боків (bilat. — білатеральна операція).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 56 пацієнток, що були включені у дослідження, отримали результати від 55. У 1 пацієнтки не вдалося виконати генетичне тестування попри 2 спроби. У 29 з 55 (52,7 %) хворих було виявлено 33 мутації (троє пацієнтів мали одночасно дві генні мутації). Мутації були виявлені в 12 генах: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, APC, STK11, CDH1, MLH1, MUTYH, PALB2, NBN, TP53. Найбільш частою мутацією була 5382ins C у гені BRCA1 (26,6 %).

Серед 55 пацієнток хірургічне лікування отримали 45, решта 10 на даний час отримують неoad'ювантну системну терапію. Результати аналізу обраних тактик хірургічного лікування для цих пацієнтів по групах представлено в таблицях 1 та 2.

Як видно з таблиці 1, факт наявності або відсутності мутації достовірно не вплинув на вибір обсягу оперативного лікування. Однак у групі хворих, де мутації не виявлено, відносна кількість органозберігальних операцій (36,8 %) більша, порівняно з групою хворих, у яких мутації виявлено (30,8 %), а відносна кількість білатеральних хірургічних втручань нижча (21,1 % до 50,0 %).

З іншого боку, як видно з таблиці 2, при порівнянні груп хворих з виявленими мутаціями за ступенем їх онкологічного ризику ми можемо побачити, що результат генетичного тестування суттєво вплинув на обсяг обраного хірургічного втручання.

У пацієнтів з мутаціями високого ризику відношення шансів (ВШ) на білатеральне оперативне втручання порівняно з пацієнтами, що мали мутації низького або невідомого ризику, склало ВШ = 12,4;  $\chi^2 = 7,72$ ;  $\alpha = 0,05$ ; розбіжності не випадкові, зв'язок помітний. Тобто пацієнти з мутаціями високого ризику мали найбільшу кількість білатеральних операцій, а також найнижчу кількість органозберігальних втручань порівняно з іншими групами. І навпаки, групи з мутаціями низького ризику, а також без мутацій мали найнижчий відсоток білатеральних втручань та найвищий відсоток органозберігальних операцій.

Таблиця 1

**Розподіл хворих за тактикою оперативного втручання залежно від наявності або відсутності спадкових мутацій**

Група	Усі хворі, у яких виявлено мутації				Усі хворі, у яких мутацій не виявлено			
	<i>n</i>	%	<i>n bilat.</i>	% <i>bilat.</i>	<i>n</i>	%	<i>n bilat.</i>	% <i>bilat.</i>
<b>BCS</b>	8	<b>30,8</b>	1	12,5	7	<b>36,8</b>	0	0
<b>NSM</b>	12	46,2	9	75	9	47,4	4	44,4
<b>SM</b>	4	15,4	1	25	2	10,5	0	0
<b>BCS-&gt;NSM</b>	2	7,7	2	100	1	5,3	0	0
<b>Всього</b>	26	100	13	<b>50</b>	19	100	4	<b>21,1</b>

Таблиця 2

**Розподіл хворих за тактикою оперативного втручання залежно від ступеня ризику спадкових мутацій**

Група	Хворі, що мали мутації низького або невідомого ризику				Хворі, що мали мутації помірною або високою ризику			
	<i>n</i>	%	<i>n bilat.</i>	% <i>bilat.</i>	<i>n</i>	%	<i>n bilat.</i>	% <i>bilat.</i>
<b>BCS</b>	4	<b>36,4</b>	0	0	4	<b>26,7</b>	1**	25
<b>NSM</b>	4	36,4	2*	50	8	53,3	7	87,5
<b>SM</b>	3	27,3	0	0	1	6,7	1	100
<b>BCS-&gt;NSM</b>	0	0	0	0	2	13,3	2	100
<b>Всього</b>	11	100	2	<b>18,2</b>	15	100	11	<b>73,3</b>

\* обидві пацієнтки мали юнілатеральний рак

\*\* пацієнтка мала білатеральний рак

*n* — кількість пацієнтів

BCS (breast-conserving surgery) — органозберігальна операція

NSM (nipple-sparing mastectomy) — підшкірна мастектомія

SM (simple mastectomy) — мастектомія за Маденом

BCS->NSM — дві операції, одна за іншою

*bilat.* — білатеральна операція

## ВИСНОВКИ

Дослідження генетики онкологічних захворювань відбуваються щоденно, у найближчому майбутньому ми матимемо усі дані навіть про рідкісні мутації, інформації про які на сьогодні не вистачає. Генетичне тестування впливає на тактику лікування

хворих на РГЗ та є перспективним напрямком його індивідуалізації. Поглиблене вивчення генетичного профілю для кожного пацієнта дозволить не лише обрати адекватний обсяг хірургічного втручання, але і покращити віддалені результати лікування хворих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Motuzyuk I. M., Sidorchuk O. I., Kostyuchenko E. V. Taktika hirurgichnogo likuvannya hvorih na rak grudnoї zalozi z mutacijami geniv BRCA 1 ta BRCA 2 // Klinichna onkologiya: VIII Mizhnarodnij seminar studentiv ta molodih vchenih, prisvyachenij Mizhnarodnomu dnyu borot'bi z rakom, 3–4 lyutogo, 2017. — № 4 (24) 2016. — Київ: «Morion», 2016. — S. 87.

2. Kostiuhenko Ye., Zakharchuk S. Hereditary breast and ovarian cancer management // Orvoskepzes: Semmelweis International Students' Conference, 2017. — Budapest, 2017. — 1:1–248. — P. 38

3. Kostiuhenko Ye., Motuzyuk I., Sydorhuk O. BRCA-associated breast cancer patients management // Przeglad Lekarski: 25th International Medical Students' Conference, Cracow, April 27–29th 2017. — № 2017/74/Supplement 1. — Cracow, 2017. — P. 77.

4. Kostiuhenko Y., Motuzyuk I., Sydorhuk O., Kovtun N., Krotevich M. Safe resection margins in breast-conserving surgery // Annals of Oncology: Abstract book of the 42nd ESMO Congress 2017, Madrid, Spain. — Vol.28. — Suppl. 5. — Oxford University press, 2017. — P. 69. doi:10.1093/annonc/mdx364

5. Motuzyuk I., Sydorhuk O., Kovtun N., Kostiuhenko Y. Synchronous and Metachronous Breast Cancer in Ukraine // Annals of Oncology: Abstract book of the 42nd ESMO Congress 2017, Madrid, Spain. — Vol.28. — Suppl. 5. — Oxford University press, 2017. — P. 70. doi:10.1093/annonc/mdx364

6. Motuzyuk I., Sydorhuk O., Kovtun N., Kostiuhenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. Breast Dis, 2017, 37(2):83–93. doi: 10.3233/BD-170285.

7. Motuzyuk I., Sydorhuk O., Kovtun N., Palian Z., Kostiuhenko Y. Analysis of Trends and Factors in Breast Multiple Primary Malignant Neoplasms. Breast Cancer: Basic and Clinical Research, 2018, 12:1-9. doi: 10.1177/1178223418759959.

8. Motuzyuk I. M., Sidorchuk O. I., Kostyuchenko C. V. Spadkovij rak grudnoї zalozi: sivitovi tendencii // Ukraїns'kij naukovomedichnij molodizhnij zhurnal: IX International Students' and Young Scientists' Seminar dedicated to The World Cancer Day 1–2 lyutogo 2018. — K: Vidavnistvo «KIM», 2017. — № 2 (101). — S. 63.

9. Motuzyuk I. M., Sidorchuk O. I., Kostyuchenko C. V. Spadkovij rak molochnoї zalozi: suchasnij stan problemi // Onkologiya. — K: Morion, 2018. — T.20. — № 1. — S. 54–58.

10. Kostyuchenko C. V., Motuzyuk I. M., Sidorchuk O. I. Spadkovij rak molochnoї zalozi: mozhlivosti v Ukraїni // Materiali 79-ї Zagal'nouniversitets'koї naukoivoї konferencii studentiv ta molodih vchenih (25–27 kvitnya 2018, L'viv). — L'viv: 2018. — S. 230.

Стаття надійшла до редакції 23.09.2019.

И. Н. МОТУЗЮК<sup>1</sup>, О. И. СИДОРЧУК<sup>1</sup>, Е. В. КОСТЮЧЕНКО<sup>1</sup>, Н. В. КОВТУН<sup>2</sup>, П. Л. ПОНЯТОВСКИЙ<sup>1</sup>,  
А. А. ГОЛУБОВСКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев*

<sup>2</sup> *Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко*

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Реферат.** В статье представлены результаты анализа хирургического лечения 56 больных раком грудной железы, имеющих высокий риск наследственности заболевания и соответствующих одному или нескольким критериям генетического тестирования по рекомендациям NCCN vers. 2. 2019. По результатам генетического тестирования методом ДНК-секвенирования было выявлено 33 мутации в 12 генах у 52,7 % больных. Было показано, что объем хирургического вмешательства отличается в зависимости от результата генетического тестирования.

**Ключевые слова:** генетическое тестирование, BRCA, подкожная мастэктомия, органосохраняющие операции, реконструкция грудной железы.

I. MOTUZIUK<sup>1</sup>, O. SYDORCHUK<sup>1</sup>, Y. KOSTIUCHENKO<sup>1</sup>, N. KOVTUN<sup>2</sup>, P. PONIATOVSKYI<sup>1</sup>,  
A. HOLUBOVSKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

<sup>2</sup> *Taras Shevchenko National University of Kyiv*

### HEREDITARY BREAST CANCER SURGICAL TREATMENT

**Abstract.** In this article we present analysis results of the surgical treatment of 56 breast cancer patients who have a high risk of heredity of the disease and meet one or more criteria of genetic testing according to the NCCN vers. 2.2019 guidelines. According to the results of genetic testing by DNA sequencing, 33 mutations were found in 12 genes in 52.7 % of patients. It has been shown that the type of surgery differs depending on the result of genetic testing.

**Keywords:** genetic testing, BRCA, nipple-sparing mastectomy, breast-conserving surgery, breast reconstruction.

#### Контактна інформація:

Мотузюк Ігор Миколайович

канд. мед. наук, асистент кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

тел.: +38 (067) 719-99-22

E-mail:180978igor@gmail.com