

І.М. Мотузюк¹
 О.І. Сидорчук¹
 Є.В. Костюченко¹
 Н.В. Ковтун^{2,3}
 А.О. Ляшенко⁴

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка

³ТОВ «Чілтерн Інтернешнл Україна»

⁴Національний інститут раку, Київ, Україна

Ключові слова: спадковий рак молочної залози, BRCA1/2, профілактична мастектомія, зниження ризику мастектомії, реконструктивні операції молочної залози.

ДОСВІД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СПАДКОВИЙ BRCA1/2-АСОЦІЙОВАНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Рак молочної залози (PMЗ) віднесено до найбільш вагомих медичних проблем сучасності. Одним із напрямків покращення діагностики PMЗ на ранніх стадіях та підвищення ефективності лікування хворих є правильна профілактична робота (зокрема з жінками груп підвищеного та високого ризику), включаючи визначення специфічних для PMЗ мутацій. **Мета:** аналіз досвіду Національного інституту раку з оптимізації хірургічного лікування хворих на спадковий та сімейний PMЗ (у тому числі BRCA1/2-позитивний) з використанням реконструктивно-відновних та профілактичних операцій. **Об'єкт і методи:** досліджувана вибірка включає 221 пацієнтку з PMЗ стадії I–IIIС (T1–4N0–3M0), які отримували спеціальне лікування в 2008–2015 рр. та яким було рекомендовано дослідження на наявність BRCA1/2 мутацій. Критеріями залучення у дослідження були діагностування PMЗ у віці до 40 років (підгрупа молодого віку, «MB»); синхронний або метахронний первинно-множинний PMЗ (підгрупа «ПМРМЗ»); онкологічно обтяжений сімейний анамнез (підгрупа «ОСА»). Мутації BRCA1/2 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в ліцензованих лабораторіях. Усім хворим проведено відповідне хірургічне та спеціальне лікування (променева терапія, неоад'ювантна та ад'ювантна хіміотерапія) згідно з національними стандартами. **Результати:** мутації BRCA1/2 виявлено у 25 хворих (11,3%), що склали основну групу; до контрольної групи увійшли 196 пацієнток. Залежно від чинників підвищеного ризику розвитку PMЗ всі пацієнтки розподілилися наступним чином: «ПМРМЗ» — 60 (27,1%); «MB» — 66 (29,9%); «ОСА» — 95 (43,0%); розподіл пацієнток в основній і контрольній групах був практично однаковим. За частотою виявлення BRCA1/2 мутацій різниця між підгрупами недостовірна. Основна та контрольна групи були зіставні за розподілом за стадіями PMЗ. У контрольній групі у 55,1% пацієнток виконано мастектомію, 44,9% — квадрантектومیю. При обранні тактики лікування у пацієнток основної групи до уваги брали стан контралатеральної молочної залози. У 96,0% випадків проводили мастектомію (радикальну за Мадденом або підшкірну), в 4% — органозберігаючі операції. У 88,0% випадків операції були з реконструкцією власними тканинами (20,0%) або імплантами (68,0%). За необхідності виконували мамопластику або ліпофілінг. При спостереженні протягом 3 років загальна частка рецидивів — 3,2% (основна група 4,0%, контрольна — 3,1%), віддалених метастазів — 14,0% (4,0 і 15,3% відповідно; $p < 0,05$). В основній групі рецидиви та метастази встановлено лише в підгрупі «ПМРМЗ», у контрольній групі — в усіх підгрупах з переважанням підгруп «MB» та «ОСА». **Висновки:** з урахуванням світової практики, результатів доказової медицини та власних даних варіантом вибору оперативного лікування при спадковому PMЗ (у тому числі з мутаціями BRCA1/2) можна вважати виконання двосторонньої мастектомії з одномоментною реконструкцією молочних залоз.

Рак молочної залози (PMЗ) є однією з найбільш вагомих медичних проблем сучасності. Захворюваність на PMЗ зростає практично в усіх країнах. Лікарі та науковці працюють над дослідженням нових напрямків профілактики, діагностики та лікування при PMЗ задля збільшення тривалості життя пацієнтів та підвищення його якості. У 2016 р.

в Україні загальна кількість випадків захворювання становила 14 533, з них жінок — 14 406; грубий показник захворюваності населення обох статей сягав 40,2, жіночого населення — 74,4 на 100 тис. населення [1].

Одним із напрямків покращення рівня діагностики PMЗ на ранніх стадіях та підвищення

ефективності лікування хворих є правильна профілактична робота, зокрема з жінками груп підвищеного та високого ризику. Це стосується пацієнток зі спадковими (5–10%) та сімейними (близько 15%) формами РМЗ. Ці пацієнтки, а також їх родичі потребують особливо уважного ставлення, регулярного обстеження, ендокринної профілактики, відповідної хірургічної тактики (зокрема спрямованої на зниження ризику прогресування РМЗ та виникнення раку контралатеральної молочної залози — КМЗ) [2].

За даними оцінки на 2000 р., поширеність *BRCA*-мутацій серед хворих на РМЗ (віком до 55 років) становила 2,0%. У 2010 р. спадковий *BRCA*-асоційований рак сягав близько 5% у структурі захворюваності на РМЗ, що дає привід припустити зростання поширеності цих мутацій [3, 4]. Носії мутацій *BRCA1/2* мають ризик виникнення РМЗ впродовж усього життя до 85% [5]. У пацієнтів, носіїв мутацій цих генів, які вже мають РМЗ, ризик виникнення раку КМЗ підвищений майже в 5 разів, що становить близько 2,5% щороку, або близько 36% у перші 15 років з моменту встановлення діагнозу. Відомо також, що за наявності синхронного або метакронного РМЗ 10-річна виживаність достовірно нижча, ніж при односторонньому РМЗ (33% проти 45%) [5]. Тому оптимізація результатів лікування хворих на РМЗ з мутаціями *BRCA1/2* належить до найбільш актуальних завдань онкомамологічної клінічної практики.

Мета даної роботи — аналіз досвіду Національного інституту раку з оптимізації хірургічного лікування хворих на спадковий та сімейний РМЗ (у тому числі *BRCA1/2*-позитивний) з використанням реконструктивно-відновних та профілактичних операцій.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджувана вибірка включає 221 пацієнтку (середній вік $43,8 \pm 9,6$ року) з РМЗ I–III стадії (T1–4N0–3M0), які отримували спеціальне лікування в Національному інституті раку в 2008–2015 рр. та яким було рекомендовано провести дослідження на наявність *BRCA1/2* мутацій методом полімеразної ланцюгової реакції у ліцензованих лабораторіях України. Критеріями залучення у дослідження та, відповідно, рекомендації генетичного обстеження були: 1) діагностування РМЗ у віці до 40 років; 2) синхронний або метакронний первинно-множинний РМЗ; 3) обтяжений сімейний анамнез (РМЗ, рак яєчника, передміхурової залози, підшлункової залози, меланома у родичів I–II ступеня спорідненості). Усі пацієнтки дали інформовану згоду на включення у дослідження та використання їх біологічних матеріалів у дослідницьких цілях.

Відповідно до вказаних вище критеріїв було виділено 3 підгрупи пацієнток: «ПМРМЗ» (первинно-множинний РМЗ) — група хворих будь-якого віку з синхронними або метакронними злоякісними пухлинами молочної залози; «ОСА» (обтяжений

сімейний анамнез) — група хворих будь-якого віку з наявністю в сімейному анамнезі РМЗ, раку яєчника, передміхурової залози, підшлункової залози, меланоми; «МВ» (молодий вік на момент встановлення діагнозу РМЗ) — група хворих віком до 40 років.

Позитивні результати тесту на мутації *BRCA1/2* відмічено у 25 хворих (11,3%), які сформували основну групу дослідження. До контрольної групи увійшли 196 пацієнток із негативними результатами *BRCA*-тесту та пацієнтки, які, попри рекомендації, не пройшли генетичне обстеження.

Усім хворим проведено відповідне хірургічне лікування та спеціальне лікування згідно з національними стандартами. При виконанні органозберігаючих операцій хворим проводили променеву терапію до сумарної вогнищевої дози 44 Гр. Курси неоад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії проводили за стандартними режимами (АС-Т).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням програмного забезпечення Statistica (STATISTICA 6.0) або Microsoft Excel, застосовуючи t-критерій Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$; $0,05 < p < 0,1$ розцінювали як тенденцію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від чинників підвищеного ризику розвитку РМЗ всі включені у дослідження пацієнтки розподілилися таким чином: підгрупа «ПМРМЗ» — 60 (27,1%); «МВ» — 66 (29,9%); «ОСА» — 95 (43,0%).

Розподіл пацієнток в основній і контрольній групах був практично однаковим (табл. 1): «ПМРМЗ» — 28,0 і 27,1%; «МВ» — 24,0 і 29,9%; «ОСА» — 48,0 і 43,0% відповідно. Відносна кількість пацієнток підгрупи «ОСА» була в 1,6 і 1,5 раза більшою порівняно з підгрупами «ПМРМЗ» та «МВ». Тобто поширеність такого фактора ризику, як позитивний спадковий анамнез, була найвищою як за наявності мутацій *BRCA1/2*, так і в контрольній групі пацієнток. Водночас за частотою виявлення *BRCA1/2*-мутацій різниця між підгрупами недостовірна: відмічено лише незначне переважання цього показника у підгрупі «ОСА» (12,6%) порівняно з підгрупами «МВ» (9,1%) та «ПМРМЗ» (11,7%) (див. табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнток за чинниками підвищеного ризику РМЗ, n (%)

Підгрупа	Група		Усього	Частота мутацій <i>BRCA1/2</i> в підгрупі, %
	Основна	Контрольна		
«ПМРМЗ»	7 (28,0)	53 (27,1)	60 (27,1)	11,7
«МВ»	6 (24,0)	60 (30,6)	66 (29,9)	9,1
«ОСА»	12 (48,0)	83 (42,3)	95 (43,0)	12,6
Загалом	25 (100,0)	196 (100,0)	221 (100,0)	11,3

Характеристика пацієнток основної та контрольної груп за стадіями захворювання представлена в табл. 2. У випадках синхронного та метакронно-

го раку стадіювання здійснювали згідно з поширенням пухлинного процесу на час першого звернення.

Як видно з наведених даних, відсутні статистично суттєві відмінності між основною та контрольною групами за розподілом пацієнток за стадіями РМЗ.

Таблиця 2

Розподіл пацієнток, включених у дослідження, за стадіями РМЗ, n (%)

Стадія	Підгрупа			
	«ПМРМЗ»	«МВ»	«ОСА»	Усього
Основна група				
I	2 (28,6)	3 (50,0)	6 (50,0)	11 (44,0)
IIA	1 (14,3)	2 (33,3)	4 (33,3)	7 (28,0)
IIB	2 (28,6)	1 (16,7)	2 (16,7)	5 (20,0)
IIIA	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,0)
IIIB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IIIC	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,0)
Контрольна група				
I	20 (37,7)	15 (25)	17 (20,5)	52 (26,5)
IIA	16 (30,2)	22 (36,7)	32 (38,5)	70 (35,7)
IIB	15 (28,3)	20 (33,3)	24 (28,9)	59 (30,1)
IIIA	1 (1,9)	2 (3,3)	7 (8,4)	10 (5,1)
IIIB	1 (1,9)	1 (1,7)	3 (3,6)	5 (2,6)
IIIC	0	0	0	0

Усім дослідженим пацієнткам проводили хірургічне лікування в обсязі органозберігаючої операції або мастектомії з одномоментною реконструкцією чи без неї. У кожному випадку хірургічну тактику обирали індивідуально, з урахуванням стадії основного захворювання, характеристик пухлини (виявлення мутації *BRCA1/2*, гістологічних, імуногістохімічних), характеру змін КМЗ, додаткових факторів ризику, власного вибору.

У контрольній групі у 108 (55,1%) пацієнток було виконано мастектомію, у 88 (44,9%) — квадрантектомію («консервативна хірургія»).

При виборі тактики лікування у пацієнток основної групи до уваги брали стан КМЗ (табл. 3). Так, 7 пацієнток мали первинно-множинний двосторонній рак, з яких 4 — метакронний, 3 — синхронний. 2 пацієнтки мали односторонній рак (ОР) та дифузний фіброаденоматоз КМЗ (Bi-RADS 3–4a). У 7 пацієнток діагностовано ОР та вузловий фіброаденоматоз КМЗ (Bi-RADS 4a). Ще 2 пацієнтки мали ОР та фіброаденому КМЗ (Bi-RADS 4a). У 7 пацієнток виявлено ОР, КМЗ у них була оцінена як Bi-RADS 2–3.

Варіанти хірургічного лікування хворих основної групи були такими (табл. 3–5): двостороння РМЕ за Мадденом без реконструкції; одностороння квадрантектомія і секторальна резекція вузлового фіброаденоматозу КМЗ; двостороння РМЕ з реконструкцією TRAM-клаптем; одностороння РМЕ з реконструкцією TRAM-клаптем і енукеація фіброаденоми КМЗ, її аугментаційна мамопластика та ліпофілінг; одностороння підшкірна мастектомія з ендопротезуванням (ПМЕ + ЕП), а також ліпофілінгом КМЗ; одностороння ПМЕ з двостороннім ЕП; двостороння ПМЕ з двостороннім ЕП; ПМЕ та підшкірна ампутація КМЗ з двостороннім ЕП.

Важливим завданням хірургічного лікування є не лише відновлення молочної залози після мастектомії, але і досягнення симетризації з КМЗ, найкращого естетичного результату. За необхідності покращення форми залоз, об'єму, пружності, тургору та еластичності шкіри, заповнення можливих деформацій та дефектів тканин пацієнткам після реконструктивних операцій відтерміновано здійснювали ліпофілінг. Найчастіше останній проводили після ПМЕ (ампутації) з ЕП (близько 80% випадків) або після реконструкції власними тканинами (до 20%) за 1–3 сесії та об'ємом трансплантації жиру 60–300 мл [6–8].

Таблиця 3

Хірургічна тактика у пацієнток з двостороннім ПМРМЗ

Тип ПМРМЗ	n (%) ¹	Одностороння тактика	Контралатеральна тактика
Синхронний	3 (12,0)	ПМЕ + ЕП	ПМЕ + ЕП
	1 (4,0)	РМЕ	РМЕ
Метакронний	2 (8,0)	РМЕ + TRAM	РМЕ + TRAM
	1 (4,0)	РМЕ	РМЕ

У табл. 3, 4, 5: ¹ – загальна кількість пацієнток в основній групі (25 осіб). Тут і далі: ПМЕ – підшкірна мастектомія; ЕП – ендопротезування; РМЕ – радикальна мастектомія; TRAM – з реконструкцією TRAM-клаптем.

Таблиця 4

Хірургічна тактика для пацієнток з одностороннім РМЗ

Характеристика КМЗ	n (%) ¹	Одностороння тактика (РМЗ)	Контралатеральна тактика
	7 (28,0)	ПМЕ + ЕП	ПМЕ + ЕП
	2 (8,0)	РМЕ + TRAM	РМЕ + TRAM
Фіброаденома	1 (4,0)	Квадрантектомія	Секторальна резекція
	1 (4,0)	РМЕ + TRAM	Секторальна резекція, аугментаційна мамопластика та ліпофілінг
Здорова	4 (16,0)	ПМЕ + ЕП	ЕП
	2 (8,0)	ПМЕ + ЕП	ПМЕ + ЕП
	1 (4,0)	ПМЕ + ЕП	Ліпофілінг

Підсумовуючи дані табл. 3 та 4, можна констатувати, що у 96,0% випадків проводили мастектомію і лише в 4,0% — органозберігаючі операції. Усі пацієнтки мали двостороннє оперативне втручання як за онкологічними показаннями, так і з принципів естетичної корекції та симетризації. У 88,0% випадків операції були з реконструкцією власними тканинами або імплантами. Найбільш частим обсягом оперативного втручання була двостороння ПМЕ або ампутація з одномоментним протезуванням обох молочних залоз імплантами (68,0% випадків). У 20,0% випадків виконували РМЕ за Мадденом з одномоментною реконструкцією власними тканинами. Концепція вибору між варіантами реконструкції була такою: якщо пацієнтка мала достатньо тканин у донорській зоні, пропонувалася реконструкція власними тканинами; якщо ж аутологічних тканин було недостатньо для реконструкції, пропонувалася реконструкція імплантами або комбінацією власних тканин з імплантами. Остаточний варіант обирали пацієнтки з урахуванням усіх рекомендацій хірурга. За необхідності виконували мамопластику або ліпофілінг КМЗ з метою корекції та симетризації (табл. 5) [9–12].

При порівнянні віддалених результатів лікування (період спостереження 3 роки) відмічено наступне (табл. 6, 7). Загальна частка рецидивів становила 3,2%, віддалених метастазів — 14,0%. Не відмічали статистично суттєвої різниці між відсотком рецидивів в основній та контрольній групах (4,0% проти 3,1%, $t = 0,21$, $p > 0,1$). Статистично доведено, що відсоток віддалених метастазів був значно нижчим у пацієнток з мутаціями *BRCA1/2* (4,0% проти 15,3%, $p < 0,05$). Усе це свідчить про правильність вибору тактики лікування пацієнток основної групи: незважаючи на потенційно більшу «агресивність», віддалені результати їх лікування виявляються не гіршими.

Таблиця 5
Розподіл усіх пацієнток основної групи за проведеним хірургічним лікуванням

Хірургічні опції	n (%) ¹	Одностороння тактика	Тактика для КМЗ
РМЕ	2 (8)	РМЕ	РМЕ
Органозберігаюча операція	1 (4)	Квадрантектomia	Секторальна резекція
РМЕ + одномоментна реконструкція власними тканинами	4 (16)	РМЕ + TRAM	РМЕ + TRAM
	1 (4)	РМЕ + TRAM	Секторальна резекція, аугментаційна мамопластика та ліпофілінг
РМЕ + ЕП (одномоментно)	1 (4)	РМЕ + ЕП	Ліпофілінг
	4 (16)	РМЕ + ЕП	ЕП
	12 (48)	РМЕ + ЕП (+ ліпофілінг)	РМЕ + ЕП (+ ліпофілінг)

Таблиця 6
Частота рецидивів та метастазів РМЗ в основній, контрольній групах та загалом у всіх досліджених, n (%)

Групи	Підгрупи			У цілому ¹
	«ПМРМЗ»	«МВ»	«ОСА»	
Основна група	1 (14,3)/ 1 (14,3)	0/0	0/0	1 (4,0)/ 1 (4,0)
Контрольна група	2 (3,8)/ 2 (3,8)	1 (1,7)/ 11 (18,3)	3 (3,6)/ 17 (20,5)	6 (3,1)/ 30 (15,3)
Загалом ²	3 (5,0)/ 3 (5,0)	1 (1,5)/ 11 (16,7)	3 (3,2)/ 17 (17,9)	7 (3,2)/ 31 (14,0)

У чисельнику – n (%) пацієнток з рецидивами, в знаменнику – n (%) пацієнток з метастазами. ¹ – 100% – кількість випадків рецидивів або метастазування в групі, ² – 100% – кількість випадків рецидивів або метастазування в підгрупі.

Серед пацієнток основної групи найбільш несприятливий прогноз мали пацієнтки підгрупи «ПМРМЗ» — найбільший відсоток рецидивів та метастазів протягом 3 років. У контрольній групі відмічено статистично суттєво ($p \leq 0,05$) гірші результати за частотою метастазів у підгрупах «МВ» і «ОСА» порівняно з підгрупою «ПМРМЗ».

Таким чином, за даними, отриманими у нашій клініці, мутації *BRCA1/2* серед пацієнток груп потенційно несприятливого перебігу РМЗ мали 11,3% осіб. На сьогодні беззаперечно доведено, що наявність цих мутацій достовірно підвищує ризик виникнення РМЗ (у тому числі в КМЗ) та погіршує показники ефективності лікування [6]. Із цих міркувань можна дійти висновку, що для усіх пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2* профілактична мастектомія, яка знижує ризик виникнення РМЗ до 95,0%, є доцільною обґрунтованою опцією, що знижує смертність та збільшує тривалість життя.

Для пацієнтів, у яких не виявлено мутацій *BRCA1/2*, обґрунтованість цієї опції є менш очевидною, однак, враховуючи різноманітність мутацій *BRCA1/2* генів та можливості лабораторій України виявляти лише найбільш поширені з них методом полімеразної ланцюгової реакції (тобто високим є ризик «хибно-негативних» або «сумнівних» результатів), дана опція може бути розглянута як резонна й небезпідставна. За можливості, необхідно проводити генетичне обстеження методом секвенування ДНК [13] на мутації 30 генів спадкового раку та правильно обирати тактику ведення таких пацієнтів і їх родичів з урахуванням результатів цього тесту.

Враховуючи тенденції розвитку медицини в Україні в напрямку профілактики, є доцільним впровадження державної програми з проведення генетичного обстеження пацієнтів підвищеного ризику розвитку спадкового РМЗ для своєчасної профілактики синхронного або метакронного раку, а також виникнення РМЗ у родичів пацієнта. При правильному веденні таких пацієнтів це сприятиме як профілактиці та недопущенню виникнення РМЗ у великого прошарку населення, так і діагностиці на ранніх стадіях, коли основним методом лікування є тільки хірургічний. Така стратегія дозволить знизити витрати на хіміотерапію, променеви терапію та інші дорогі терапевтичні напрямки лікування хворих онкологічного профілю. Крім того, важливим є загальне дослідження генетики РМЗ в Україні, оскільки таке дослідження в нашій державі досі не проводилося. Рівень захворюваності на РМЗ в Україні зростає [1, 14]; вагомими можливими причинами цього можуть бути генетичні фактори як наслідки аварії на ЧАЕС, змішаність населення (у тому числі наявність етнічних груп, які мають високі рівні захворюваності на спадковий РМЗ та носійства мутацій *BRCA1/2*), поступове зростання захворюваності на РМЗ у чоловіків (що також є фактором ризику саме спадковості такого раку) та інші чинники [15]. Цікаво порівняти темпи зростання захворюваності на РМЗ у загальній популяції та на спадковий РМЗ в контексті сучасного світового руху у напрямку персоналізованої медицини та максимальної індивідуалізації лікування хворих із врахуванням характеристик пухлини та особливостей самого пацієнта. Не викликає сумнівів перспективність даного напрямку для дослідження, широкого впровадження в клінічну практику та для пріоритету інвестування державою.

На наш погляд, варіантом вибору лікування пацієнтів із підвищеним ризиком РМЗ та профілактики РМЗ у КМЗ є підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією. Такий варіант оперативного лікування дозволяє отримати як максимально ефективне зниження ризику прогресування захворювання, так і належний естетичний результат, повернення до повноцінного соціально активного життя. Пацієнти відчують себе більш впевнено, краще психологічно прохо-

дять цей складний життєвий етап, що, безумовно, також впливає на віддалені результати лікування. На відміну від хіміо(гормоно)профілактичної тактики, пацієнтам не потрібно щодня приймати таблетки, що нагадують їм про діагноз та ризики РМЗ. При застосуванні лікувально-профілактичної хірургічної тактики пацієнтам рекомендується лише стежити за індексом маси тіла, підтримувати належний рівень фізичної активності, дотримуватися здорового харчування та вести здоровий спосіб життя в цілому [16].

Підтвердженням оптимальності такої тактики служить той факт, що в останні 25 років частота вибору пацієнтами двосторонніх операцій навіть при односторонньому РМЗ стрімко зростає. Так, в США в авторитетному Центрі доктора Андерсона (MD Anderson Cancer Center), Техас, з 1998 по 2003 р. (після відкриття генів *BRCA1/2*) частота білатеральних мастектомій зросла в 2,5 раза. У 2010 р. у цьому центрі 8,0% пацієнтів обрали профілактичну мастектомію КМЗ, у 2011 р. — 12,6%, а в 2012 р. — 14,1%. Інші центри США показують також значне зростання кількості таких операцій: з 1,8 (1998) до 4,5% (2003); з 6,7 (1997) до 24% (2005) тощо [17].

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням світової практики, результатів доказової медицини та власних даних варіантом вибору оперативного лікування при спадковому РМЗ (у тому числі з мутаціями *BRCA1/2*) можна вважати виконання двосторонньої мастектомії (ампутації) з одномоментною реконструкцією молочних залоз.

2. Важливим напрямком сучасного розвитку медицини в Україні є запровадження державної програми з генетичного обстеження пацієнтів підвищеного ризику відповідно до критеріїв міжнародних протоколів та світових рекомендацій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Cancer in Ukraine, 2016–2017. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service activity. Bull Natl Cancer Register Ukr; Kyiv, 2018; 19: 46–7. (in Ukrainian).
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, *et al*. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2015; 26 (5): v8–v30.
- Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or OCA predisposition for breast and ovarian cancer. Mayo Clin Proc 2010; 85 (12): 1111–20.
- Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Br J Cancer 2000; 83 (10): 1301–8.
- Narod SA. Bilateral breast cancers. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11 (3): 157–66.
- Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. OCA breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. Nat Rev Cancer 2016; 16 (9): 599–612.
- Motuzuk I, Sydoruchuk O, Kostiuhenko Y, Smolanka I. Lipofilling opportunities in breast cancer surgery. EUREKA: Health Sciences 2016; (4): 36–42.
- Smolanka I, Motuzuk I, Sydoruchuk O, *et al*. Place of lipofilling in complex treatment of breast cancer: historical aspects and own experience. Clin Oncol 2015; 3 (19): 40–4 (in Ukrainian).
- Kostiuchenko Y, Motuzuk I, Sydoruchuk O. BRCA-associated breast cancer patients management. Przeglad Lekarski 2017; 74 (1): 77.
- Motuzuk I, Sydoruchuk O, Kovtun N, Kostiuhenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. Ann Oncol 2017; 28 (5): 224.
- Motuzuk I, Sydoruchuk O, Kostiuhenko Y. Surgery treatment tactics in breast cancer patients with BRCA 1 and BRCA 2 mutations. Clin Oncol 2016; 4 (24): 87.
- Motuzuk I, Sydoruchuk O, Kovtun N, Kostiuhenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. Breast Disease 2017; 37 (2): 83–93.
- Chekman IS, Kostyuchenko EV. Nanochannels and nanopores: structure, properties, applications. Visn Nac Akad Nauk Ukr 2013; (08): 34–46 (in Ukrainian).
- Kostiuchenko Y, Burlak K, Medvediev M. The current state of cancer incidence and mortality in Ukraine and Australia. In: Folia Med Cassoviensia: 7th Int Student Med Congress in Kosice 2015; 70 (1): 86–7.
- Kovtun NV, Palian ZO, Motyzuk IM. Statistical analysis of trends and factors in cancer incidence of Ukrainian women in reproductive age. In: The 11th Professor Aleksander Zelias International Conference on Modelling and Forecasting of Socio-Economic Phenomena: Conference Proceedings, Zakopane, Poland, 2017: 173–82.
- Ovdii M, Korshak V, Kostuchenko E, *et al*. Fitness and quality of life of students in depending on body weight. Ukr Sci Med Youth J 2015; 1 (86): 66–9 (in Ukrainian).
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004; 4 (9): 665–76.

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BRCA1/2-ASSOCIATED HEREDITARY BREAST CANCER

I.M. Motuzuk¹, O.I. Sydoruchuk¹,
Ye.V. Kostiuchenko¹, N.V. Kovtun^{2,3}, A.O. Liashenko⁴

¹Bogomolets National Medical University

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

³LLC «Chiltern International Ukraine»

⁴National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. Breast cancer (BC) is one of the major health problems of our time. One of the ways to improve the level of BC early diagnostics is to effectively realize preventive work and to properly manage high risk groups of population, especially hereditary BC mutations carriers. **Aim:** to analyze the experience of the National Cancer Institute in optimizing the surgical treatment of hereditary and familial BC patients (i.e. BRCA1/2-positive) with the use of risk-reducing and reconstructive surgery. **Object and methods:** the research sample includes 221 BC patients stage I–IIIC (T1–4N0–3M0) who received special treatment in 2008–2015, and who were recommended to have genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations. The criteria for engaging in the study were the diagnosis of BC in the age group under 40 years; synchronous or metachronous primary multiple BC; family history of cancer. BRCA1/2 mutations were being detected using polymerase chain reaction method in licensed laboratories. All patients had appropriate special treatment (surgical treatment, neo-

advocative or/and adjuvant chemotherapy, radiation therapy) in accordance with national standards. **Results:** BRCA1/2 mutations were detected in 25 patients (11.3%), which were included to the main group; the control group included other 196 patients. Depending on the BC genetic risk factor all patients were distributed as following: primary multiple BC — 60 (27.1%); young age patients — 66 (29.9%); positive family history patients — 95 (43.0%); the distributions of patients in the main and the control group were not different. There was no difference between subgroups by the frequency of BRCA1/2 mutation detection ($p > 0.05$). In the control group, 55.1% of patients had mastectomy, 44.9% — breast-conserving surgery. In the main group, the state of the contralateral breast was taken into account while choosing the tactics of treatment. In 96.0% of cases, a mastectomy was performed (modified radical or skin/nipple-sparing mastectomy) and only in 4% of patients BCS was performed. All these patients had

bilateral surgery. In 88.0% of the cases, the reconstruction surgery was done, using own tissues (20.0%) or implants (68.0%). If necessary, mammoplasty or lipofilling could have been done for correction. During 3 years of observation period, the overall relapse rate was 3.2% (main group — 4.0%, control group — 3.1%), the distant metastases rate was 14.0% (4.0 and 15.3%, respectively, $p < 0.05$). In the main group, relapses and distant metastases were found only in the subgroup multiple primary BC patients. While in the control group relapses and distant metastases were found in all subgroups. **Conclusion:** taking into account the world's practice, evidence-based medicine and our own results we can conclude that the most sufficient surgical treatment of hereditary BC (for BRCA1/2 mutation carriers) is bilateral mastectomy with immediate breast reconstruction.

Key Words: hereditary breast cancer, BRCA1/2, prophylactic mastectomy, risk-reducing mastectomy, breast reconstructive surgery.

Адреса для листування:

Мотузюк І.М.

01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця

E-mail: yekostiuchenko@gmail.com

Одержано: 26.12.2018