НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОСТЮЧЕНКО ЄВГЕНІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК 616-006.66+616-089-06

ДИСЕРТАЦІЯ

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СПАДКОВИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Галузь знань 22 – Охорона здоров'я

Спеціальність 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має посилання на відповідне джерело

Євгеній Костюченко Підписано цифровой подписью: Євгеній Костюченко DN: cn=Євгеній Костюченко, o=НМУ імені О.О. Богомольця, ou=кафедра онкології, email=yevkostiuchenko@gmail.com, c=UA Дата: 2023.10.25 17:29:11 +03'00'

Є.В. Костюченко

Науковий керівник: Верещако Роман Іванович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Костюченко Є.В. Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

Рак грудної залози (РГЗ) є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням серед жін ок в Україні та світі. Близько 2,2 мільйони нових випадків даного захворювання діагностують щороку, захворюваність дедалі зростає. Звичайно, мета науковців та клініцистів є пошук можливостей зниження захворюваності, покращення показників ранньої діагностики та результатів лікування. Генетичний фактор має вкрай важливе значення, оскільки він не підлягає модифікації (за винятком сучасних можливостей преімплантаційної генетичної діагностики при плануванні вагітності) та дає найвищі ризики виникнення раку. Актуальність роботи обумовлена значним вкладом патогенних варіантів (PVs) генів спадкового РГЗ у зростанні ризику виникнення РГЗ, частіше більш агресивних типів та у більш ранньому віці. Генетичне тестування та вибір правильної тактики для пацієнтів із виявленими PVs є важливим як для зниження захворюваності, так і для покращення показників ранньої діагностики та результатів лікування для значної частки пацієнтів з РГЗ.

Основною метою дисертаційної роботи є покращити безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ.

Задачі дослідження:

1. Вивчити поширеність та варіабельність варіантів генів спадкового РГЗ в Україні методом ДНК-секвенування наступного покоління (NGS) серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості захворювання за NCCN.
2. Дослідити роль результату генетичного тестування серед інших факторів у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ.

3. Порівняти результати хірургічного лікування хворих на РГЗ, зокрема ОЗО та БПМ (через наявність PVs спадкового РГЗ), за показниками якості життя, кількості ускладнень та повторних операцій, рівнем задоволеності пацієнтами вибраним обсягом операції, рівнем рецидивів.
4. В якості альтернативи хірургічній тактиці дослідити ефективність ендокринопрофілактики РГЗ тамоксифеном із врахуванням фенотипу гена CYP2D6 для здорових носіїв PVs.
5. Розробити та оптимізувати рекомендації щодо вибору обсягу хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ та профілактичної тактики для здорових носіїв PVs.

Результати дослідження та їх обговорення. Вперше показано поширеність та варіабельність варіантів генів спадкового РГЗ в Україні, визначених панельним тестуванням методом NGS серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості за NCCN. Серед 160 досліджених пацієнтів було виявлено 90 варіантів у 72 пацієнтів (45%). Серед них у 59 хворих (81,9%) виявлено один варіант, у 13 пацієнтів (18,1%) було виявлено більше одного варіанту.

Загалом PVs було виявлено 51 у 46 хворих. VUS було виявлено 39 у 30 пацієнтів. Оскільки VUS на сьогодні трактуються як непатогенні, лише для 46 пацієнтів, що складає 28,8%, наявність спадкової мутації може мати клінічне значення. У однієї хворої, що мала мутацію c.2992_2993del гена BRIP1, не встановлено взаємозв'язок з підвищенням ризику РГЗ за результатами останніх досліджень, дана мутація пов'язана переважно з підвищенням ризику раку яєчників, отже серед досліджених пацієнтів 28,1% мали діагноз спадкового РГЗ. Найбільш частою мутацією серед усіх інших була мутація 5382ins C гена BRCA1, яка склала 50% серед PVs гена BRCA1 та 23,5% серед усіх виявлених PVs панелі генів. На другому місці за частотою була мутація I157T гена CHEK2, яка зустрічалася 6 разів та склала 66,6% PVs цього гена. На третьому місці була мутація 886delGT гена BRCA2,

яка була виявлена двічі, що складає 22,2% серед PVs даного гена. Решта PVs серед усіх досліджених генів зустрічалися по 1 разу.

Якщо враховувати усі виявлені варіанти (PVs та VUS), серед найбільш частих варіантів в Україні зустрічаються мутації гена BRCA1, що є очікуваним (26 варіантів, що складає 28,9%). А от на другому місці згідно отриманих результатів є варіанти гена CHEK2, а не BRCA2. І хоча PVs в обох генах виявлено однаково по 9, якщо враховувати VUS, то CHEK2 матиме більше випадків (12 проти 10 пацієнтів, що складає відповідно 13,3% та 11,1%). На четвертому місці є варіанти гена ATM (8,9%), на п'ятому – гена PALB2 (4,4%). Якщо враховувати лише PVs (без врахування VUS), то послідовність буде така ж, однак з іншими відсотками частоти виникнення: BRCA1 (47,1%), CHEK2 (17,6%), BRCA2 (17,6%), ATM (5,9%), PALB2 (3,9%). Отже, мутації гена BRCA1 складають майже половину PVs в Україні. Серед генів групи високого ризику РГЗ нами було виявлено PVs лише трьох генів (BRCA1, BRCA2, PALB2) у 35 хворих, що склало 68,6%. Серед інших генів групи високого ризику було виявлено лише VUS (по одній в генах TP53, STK11, CDH1, PTEN). Серед генів групи помірного ризику РГЗ PVs було виявлено також у трьох генах: CHEK2, ATM, RAD51C, що склало 25,5%. Ще по одному PVs було виявлено в генах MUTYH та APC, що не асоційовані з РГЗ (3,9%). Відомо, що в Україні генетичне тестування часто також проводиться ПЛР методом, що не так давно був навіть єдиним з доступних методів. Панель ПЛР тестування у більшості лабораторій складається з 7 мутацій гена BRCA1 (5382insC, 300T<G, 185delAG, 4153delA,2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) та 1 мутації гена BRCA2 (6174delT). Показано, що така панель зможе виявити мутації лише у 14 з досліджених пацієнтів, а саме у 12 пацієнтів мутацію 5382insC, у одного – 300T>G та у одного – 185delAG, що складає 31,1% (якщо враховувати лише PVs), або 19,4% (якщо брати до уваги і VUS).

Показано роль генетичного тестування у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ. Як наявність, так і відсутність мутації є важливою

інформацією для пацієнта. Встановлено, що результат генетичного тестування достовірно впливає на вибір пацієнтом обсягу хірургічного лікування: при наявності PVs пацієнти частіше обирають білатеральну підшкірну мастектомію (БПМ) - 56,82%, за відсутності мутацій або за наявності VUS частіше обирають органозберігальні операції (ОЗО) – 45,88% та 46,15% відповідно, p=0.00002. Встановлено, що виявлення будь-якої мутації (PVs або VUS) підвищує імовірність вибору мастектомії у 2,1 рази, а виявлення PVs підвищує імовірність вибору мастектомії в 3,8 разів. За результатами опитування, при оцінці за 10-бальною шкалою важливості результату генетичного тестування на вибір обсягу операції найбільш частою відповіддю (мода) був найвищий бал 10 – у 64,3% випадків. І лише у 5,1% випадків цей результат не мав для пацієнта жодного значення (отримана відповідь 0 балів). Середній бал з усіх отриманих відповідей склав 8,61±2,62 бали. Таким чином, серед пацієнтів, які мали генетичне тестування, для переважної більшості результат мав дійсно важливе значення.

Серед факторів, що впливали на вибір обсягу операції, пацієнти найбільш часто називали бажання зменшити ризик рецидиву, бажання отримати найкращий естетичний результат та наявність або відсутність спадкової мутації (близько половини пацієнтів). При цьому для пацієнтів, у яких мутація була виявлена, фактор наявності PVs мав значення у виборі операції для 76% пацієнтів у порівнянні з 42% при виявленні VUS або при відсутності мутації. Крім того, страх виникнення нового захворювання та необхідності повторного лікування для носіїв PVs також відмічався частіше (67%) порівняно з носіями VUS (34%) та пацієнтами без мутацій (27%). Інші фактори, що зустрічалися у понад 50% носіїв PVs, включають також бажання зменшити ризик рецидиву та бажання отримати найкращий естетичний результат, як і для інших груп. Таким чином, результат генетичного тестування є вкрай важливим для більшості пацієнтів з факторами ризику спадковості РГЗ при виборі обсягу хірургічного лікування, а особливо – для пацієнтів, у яких виявлено PVs.

Були уточнені та доповнені дані щодо результатів хірургічного лікування хворих на РГЗ різними варіантами операцій за рядом показників (кількістю ускладнень, повторних операцій, показників якості життя та задоволеності результатом). Ускладнення відмічалися у 14,84% випадків. Встановлено, що органозберігальні операції (ОЗО) забезпечують найнижчий рівень ускладнень (3,4%) на відміну від інших операцій (p=0,00158). Ризик виникнення ускладнень при БПМ у 8,7 разів вище, порівняно з ОЗО, а ризик потреби повторних (додаткових операцій) – у 4,9 рази (p=0,00144). В структурі ускладнень найбільшу частку (понад 2/3) займають ускладнення, пов'язані з етапом реконструкції: 42% - ішемія, некроз, відторгнення імпланту, 27% – капсульна контрактура. Встановлено, що за умови наявності ускладнень незадоволеність вибраним варіантом операції зростає в 2,9 рази (p=0,03486).

Встановлено, що підшкірні мастектомії (ПМ) забезпечують найнижчий ризик рецидиву. При порівнянні ПМ та ОЗО ризик рецидиву після першої достовірно нижчий (p=0,04696). Навіть за умови, що переважна частка при ОЗО припадає на першу стадію (40,68%), а при ПМ – на другу (39,39% IIA та 36,36% IIB). При цьому, якщо включити ще ММ, то різниця буде ще більш значуща (p=,01831). Це може бути обумовлено тим, що на ММ припадає найбільша частка IIIA-C стадій (20%), що може бути причиною вищого рівня рецидивів у цій групі (13,33%). При періоді спостереження до 60 місяців показник безрецедивної виживаності серед пацієнтів, яким була виконана ОЗО, склав 21 місяць, тобто 97 %, не мали рецидивів впродовж 21 місяця, проте у пацієнтів з ПМ рецидивів не було впродовж всього періоду спостереження. Достовірної різниці у безрецидивній виживаності за типами операції не було виявлено, p = 0,25206. Встановлено, що вид операції не впливає на ризик віддалених метастазів, розбіжності у групах випадкові (p=0,81731).

За результатами проведеного анкетування опитувальником BreastQ Score vers.2.0, Copyright © 2017, Memorial Sloan Kettering Cancer Center щодо

фізичного благополуччя, психологічного та соціального благополуччя, сексуального благополуччя, тривоги (неспокою) щодо раку, втоми, працездатності, задоволеності грудьми достовірної різниці між усіма групами не виявлено ($p>0,05$). Зокрема, важливим завданням дослідження було порівняти ці показники у пацієнтів після ОЗО та БПМ (через наявність PVs), однак відмінностей виявлено не було ($p>0,05$) за будь-якого генетичного статусу.

Досліджено роль гена CYP2D6 у прогнозуванні ефективності ЕП тамоксифеном – єдиним варіантом ЕП у пременопаузальному віці, що є актуальним за невиправданості або необхідності відтермінування РЗО. Вивчено поширеність та варіабельність варіантів гену CYP2D6 в Україні, встановлено, що у 48,82% виявлено нормальну функцію гену CYP2D6, у 41,73% функція гену помірно знижена, у 6,3% суттєво знижена функція гену, і у 3,15% функція гену прискорена. Встановлено, що для близько половини пацієнтів (48,03%) терапія тамоксифеном може бути неефективною у нашому регіоні. Дані висновки спираються лише на результатах визначення фенотипу гена CYP2D6 та рекомендаціях CPIC (Консорціум з впровадження клінічної фармакогенетики, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), та не враховують інші фактори, такі як концентрація ендоксифену в плазмі крові або інші негенетичні фактори. Однак, вперше показано, що визначення фенотипу гена CYP2D6 може мати додаткову роль при виборі ризик-знижуючої тактики між консервативною та хірургічною у носіїв PVs спадкового РГЗ. Розроблені рекомендації щодо вибору тактики зниження ризиків для носіїв варіантів генів спадкового РГЗ, що є доповненням та оптимізацією керівництва ESMO.

Висновки:

1. Серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості за NCCN у 45% були виявлені мутації генів спадкового раку, з них 28,75% PVs та 18,75% VUS. У 28,1% встановлено діагноз спадкового РГЗ. Найбільш

частими варіантами були варіанти генів BRCA1 (28,9%), CHEK2 (13,3%), BRCA2 (11,1%), ATM (8,9%).

2. При наявності PVs пацієнти частіше обирають БПМ (56,82%), за відсутності мутацій або за наявності VUS частіше обирають ОЗО (45,88% та 46,15% відповідно), p=0.00002. Встановлено, що виявлення PVs підвищує імовірність вибору мастектомії в 3,8 разів. Опитування показало, що для 64% пацієнтів результат генетичного тестування є у найвищій мірі важливим при виборі обсягу операції, і лише у 5,1% випадків цей результат не мав для пацієнта жодного значення. Серед найважливіших факторів, що впливали на вибір обсягу операції, 51,5% пацієнтів вказували наявність/відсутність спадкових мутацій, а при виявленні PVs – 76,09%. Таким чином, показана важлива роль генетичного тестування серед інших факторів у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ.
3. При порівнянні результатів хірургічного лікування хворих на РГЗ, а саме ОЗО та БПМ (через наявність PVs), встановлено, що перевагами першої є найнижчий рівень ускладнень (3,4%), що у 8,7 разів менше за БПМ, та, відповідно, ризику повторних операцій (у 4,9 рази), перевагами другої є найбільш ефективне зниження ризику продовження хвороби в майбутньому (встановлено, що ПМ забезпечують найнижчий ризик рецидиву: при порівнянні ПМ та ОЗО ризик рецидиву після першої достовірно нижчий, p=0,04696). При цьому за показниками якості життя та задоволеності, показниками віддалених метастазів та безрецидивної виживаності (період спостереження до 60 місяців) достовірної різниці між пацієнтами не виявлено (p>0,05).
4. Встановлено, що у 41,73% пацієнтів функція гену CYP2D6 помірно знижена та у 6,3% суттєво знижена, таким чином близько половини пацієнтів (48,03%) мають ризик неефективності ЕП тамоксифеном у нашому регіоні, що може мати додаткову роль при виборі ризик-

знижувальної тактики між консервативною та хірургічною у здорових носіїв PVs спадкового РГЗ. Важливим є тестування на CYP2D6 і для хворих на люмінальні типи РГЗ перед призначенням тамоксифену.

5. Панельне генетичне тестування методом NGS на мутації генів спадкового РГЗ та на CYP2D6 має важливе значення у прийнятті рішень як на етапі профілактики РГЗ, так і на етапі його лікування. Розроблені рекомендації щодо вибору ризик-знижувальних тактик є ефективним доповненням до існуючих рекомендацій для полегшення вибору персоналізованої тактики хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ та вибору між консервативною та хірургічною тактиками для здорових носіїв варіантів генів спадкового РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози, пухлина грудної залози, спадковий рак грудної залози, мутації генів спадкового раку, генетичне тестування, хірургічне лікування, профілактична мастектомія, підшкірна мастектомія, органозберігальні операції, реконструкція грудної залози, BRCA1/2, CYP2D6, тамоксифен, ендокринопрофілактика, якість життя.

ABSTRACT

Yevhenii Kostyuchenko. Hereditary breast cancer surgical treatment. – Qualification scientific work printed as manuscript.

Paper for the Doctor of Philosophy degree in field of knowledge 22 – Health Care, in specialty 222 – Medicine. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm among women in Ukraine and the world. About 2.2 million new cases of this disease are diagnosed every year, and the incidence is increasing. Of course, the goal of scientists and clinicians is to find opportunities to reduce morbidity, improve early diagnosis and treatment outcomes. The genetic factor is extremely important, as it is not subject to modification (with the exception of modern possibilities of preimplantation genetic diagnostics during pregnancy planning) and gives the highest risks of cancer. The relevance of the work is due to the significant contribution of pathogenic variants (PVs) of genes of hereditary BC in increasing the risk of occurrence of BC, often of more aggressive types and at an earlier age. Genetic testing and choosing the right strategy for patients with detected PVs is important both to reduce the incidence and to improve the rates of early diagnostics and treatment outcomes for a significant proportion of BC patients.

The main goal of the PhD paper is to improve the immediate and long-term results of surgical treatment of hereditary BC patients.

Research objectives:

1. To study the prevalence and variability of gene variants of hereditary BC in Ukraine by the next generation DNA sequencing (NGS) method among BC patients with risk factors for heredity of the disease according to the NCCN.
2. To investigate the role of the result of genetic testing among other factors in choosing the scope of surgical treatment for BC patients.
3. To compare the results of surgical treatment of BC patients, in particular breast conserving surgery (BCS) and bilateral subcutaneous mastectomy (BSM) (due to the presence of PVs of hereditary BC), according to indicators of quality of life,

the number of complications and repeated operations, the level of patient satisfaction with the selected amount of surgery, and the level of relapses.

4. As an alternative to surgical tactics, to investigate the effectiveness of endocrinological prophylaxis of BC with tamoxifen, taking into account the phenotype of the CYP2D6 gene for healthy carriers of PVs.

5. Develop and optimize recommendations for the selection of the scope of surgical treatment for hereditary BC patients and preventive tactics for healthy carriers of PVs.

Results and discussion. Prevalence and variability of gene variants of hereditary BC in Ukraine, determined by NGS panel testing among BC patients with hereditary risk factors according to NCCN, are shown. Among 160 studied patients, 90 variants were found in 72 patients (45%). Among them, 59 patients (81.9%) had one variant, 13 patients (18.1%) had more than one variant.

In total, 51 PVs were detected in 46 patients. VUS was detected in 39 of 30 patients. Since VUS are currently treated as non-pathogenic, only 46 patients, which is 28.8%, the presence of a hereditary mutation may have clinical significance. In one patient who had a mutation c.2992_2993del of the BRIP1 gene, no relationship was established with an increase in the risk of BC according to the results of recent studies, this mutation is mainly associated with an increase in the risk of ovarian cancer, therefore, among the studied patients, 28.1% had a diagnosis of hereditary BC. The most common mutation among all others was the 5382ins C mutation of the BRCA1 gene, which accounted for 50% of the BRCA1 gene PVs and 23.5% of all detected PVs of the gene panel. The second most frequent mutation was I157T of the CHEK2 gene, which occurred 6 times and accounted for 66.6% of PVs of this gene. In third place was the 886delGT mutation of the BRCA2 gene, which was detected twice, which is 22.2% among the PVs of this gene. The remaining PVs among all studied genes were found 1 time each.

If we take into account all detected variants (PVs and VUS), BRCA1 gene mutations are among the most frequent variants in Ukraine, which is expected (26

variants, which is 28.9%). According to the results, CHEK2 gene variants, not BRCA2, are in second place. And although PVs in both genes were detected equally in 9 cases, if VUS are taken into account, CHEK2 will have more cases (12 versus 10 patients, which is 13.3% and 11.1%, respectively). ATM gene variants are in fourth place (8.9%), PALB2 gene variants are in fifth place (4.4%). If only PVs are considered (excluding VUS), the sequence is the same, but with different percentages of occurrence: BRCA1 (47.1%), CHEK2 (17.6%), BRCA2 (17.6%), ATM (5 .9%), PALB2 (3.9%). Therefore, BRCA1 gene mutations account for almost half of PVs in Ukraine. Among the genes of the high-risk group of BC, we found PVs of only three genes (BRCA1, BRCA2, PALB2) in 35 patients, which was 68.6%. Among other high-risk genes, only VUS were detected (one each in the TP53, STK11, CDH1, PTEN genes). Among genes of the moderate risk group, PVs were also detected in three genes: CHEK2, ATM, RAD51C, which accounted for 25.5%. Two more PVs were detected in MUTYH and APC genes, which are not associated with BC (3.9%). It is known that genetic testing in Ukraine is often also carried out with the PCR method, which was even the only available method recently. The PCR testing panel in most laboratories consists of 7 BRCA1 gene mutations (5382insC, 300T<G, 185delAG, 4153delA,2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) and 1 BRCA2 gene mutation (6174delT). It was shown that such a panel could detect mutations in only 14 of the studied patients: 12 patients with 5382insC mutation, one 300T>G and one 185delAG, which is 31.1% (if only PVs are considered), or 19.4% (if VUS were also taken into account).

The role of genetic testing in choosing the scope of surgical treatment for BC patients is shown. Both the presence and absence of a mutation are important information for the patient. It was established that the result of genetic testing reliably affects the patient's choice of surgical treatment: in the presence of PVs, patients more often choose BSM – 56.82%, in the absence of mutations or in the presence of VUS, more often they choose BCS – 45.88% and 46.15%, respectively, p=0.00002. The detection of any mutation (PVs or VUS) was found to increase the probability of choosing mastectomy by 2.1 times, and the detection

of PVs increased the probability of choosing mastectomy by 3.8 times. According to the results of the survey, when assessing on a 10-point scale the importance of the result of genetic testing for choosing the scope of the operation, the most frequent answer (mode) was the highest score of 10 – in 64.3% of cases. And in only 5.1% of cases, this result had no meaning for the patient (the answer was 0 points). The average score of all received answers was 8.61±2.62 points. Thus, among patients who had genetic testing, for the vast majority the result was really important.

Among the factors that influenced the choice of the scope of surgery, patients most often mentioned the desire to reduce the risk of recurrence, the desire to obtain the best aesthetic result, and the presence or absence of a hereditary mutation (about half of the patients). At the same time, for patients in whom the mutation was detected, the factor of the presence of PVs was important in the choice of surgery for 76% of patients compared to 42% when VUS was detected or when there was no mutation. In addition, the fear of developing a new disease and needing retreatment was also reported more frequently for PVs carriers (67%) compared to VUS carriers (34%) and patients without mutations (27%). Other factors found in more than 50% of wearers of PVs include also the desire to reduce the risk of recurrence and the desire to obtain the best aesthetic result, as for the other groups. Thus, the result of genetic testing is extremely important for most patients with risk factors for heredity of BC when choosing the scope of surgical treatment, and especially for patients in whom PVs are detected.

The data on the results of surgical treatment of BC patients with various options of surgery were clarified and supplemented according to a number of indicators (the number of complications, repeated operations, indicators of quality of life and satisfaction with the result, risk of reccurence). Complications were noted in 14.84% of cases. It was established that BCS provide the lowest level of complications (3.4%) in contrast to other operations ($p=0.00158$). The risk of complications with BSM is 8.7 times higher than with BCS, anf thr risk of repeated (additional) operations was 4.9 times higher ($p=0.00144$). In the structure of

complications, the largest share (more than 2/3) of complications were related to the reconstruction stage: 42% – ischemia, necrosis, implant rejection, 27% – capsular contracture. It was established that in the presence of complications dissatisfaction with the selected surgery option increases in 2.9 times (p=0.03486).

Subcutaneous mastectomies (SM) have been found to have the lowest risk of recurrence. When comparing SM and BCS, the risk of relapse after SM is significantly lower (p=0.04696). Even under the condition that the predominant share in BCS falls on the first stage (40.68%), and in SM – on the second (39.39% IIA and 36.36% IIB). At the same time, if MM is also included, the difference will be even more significant (p=0.01831). This may be due to the fact that MM accounts for the largest share of IIIA-C stages (20%), which may be the reason for the higher rate of recurrence in this group (13.33%). With a follow-up period of up to 60 months, the rate of relapse-free survival among patients who underwent BCS was 21 months, that is, 97% did not have relapses during 21 months, and patients with SM did not relapse at all during the observation period. No significant difference in recurrence-free survival by types of surgery was found, p = 0.25206. It was established that the type of surgery does not affect the risk of distant metastases, the differences between the groups are random (p=0.81731).

According to the results of the BreastQ Score questionnaire vers.2.0, Copyright © 2017, Memorial Sloan Kettering Cancer Center regarding physical well-being, psychological and social well-being, sexual well-being, anxiety (anxiety) about cancer, fatigue, work capacity, breast satisfaction, there were no significant differences between all groups (p>0.05). In particular, an important task of the study was to compare these indicators in patients after BCS and BSM (due to the presence of PVs), but no differences were found (p>0.05) for any genetic status.

The role of the CYP2D6 gene in predicting the effectiveness of EP with tamoxifen (the only option of EP in the premenopausal age) was investigated, which is relevant if there is no justification for surgery or there is a need to postpone risk-reducing sugery. The prevalence and variability of CYP2D6 gene

variants in Ukraine were studied, it was found that 48.82% had normal CYP2D6 gene function, 41.73% had intermediate gene function, 6.3% had poor gene function, and 3.15% had ultrarapid gene function. It was established that for about a half of patients (48.03%), tamoxifen therapy may be ineffective in our region. These conclusions are based only on the results of CYP2D6 gene phenotyping and CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) recommendations, and do not take into account other factors, such as endoxifen plasma concentration or other non-genetic factors. However, it is shown for the first time that the determination of the CYP2D6 gene phenotype may have an additional role in the choice of risk-reducing tactics between conservative and surgical in PVs carriers of hereditary BC. Recommendations on the choice of risk reduction tactics for carriers of hereditary BC gene variants have been developed.

Conclusions:

1. Mutations in hereditary cancer genes were detected in 45% of BC patients with hereditary risk factors according to the NCCN, of which 28.75% were PVs and 18.75% were VUS. In 28.1%, the diagnosis of hereditary BC was established. The most frequent variants were gene variants BRCA1 (28.9%), CHEK2 (13.3%), BRCA2 (11.1%), ATM (8.9%).

2. In the presence of PVs, patients more often choose BSM (56.82%), in the absence of mutations or in the presence of VUS they more often choose BCS (45.88% and 46.15%, respectively), p=0.00002. It was established that the detection of PVs increases the probability of choosing mastectomy in 3.8 times. The survey showed that for 64% of patients the result of genetic testing is the most important when choosing the scope of surgery, and in only 5.1% of cases this result was of no importance to the patient. Among the most important factors influencing the choice of the scope of surgery, 51.5% of patients indicated the presence/absence of hereditary mutations, and when PVs were detected – 76.09%. Thus, the important role of genetic testing among other factors in choosing the scope of surgical treatment for BC patients is shown.

3. When comparing the results of surgical treatment of BC patients, particularly BCS and BSM (due to the presence of PVs), it was established that the advantages of BCS are the lowest complication rate (3.4%), which is 8.7 times less than after BPM, and the lowest risk of repeated surgeries (is 4.9 times less); the advantages of BSM are the most effective reduction of the risk of continuation of the disease in the future (it was established that PM provide the lowest risk of relapse: when comparing PM and BCS, the risk of relapse after the first is significantly lower, $p=0.04696$). At the same time, no significant difference between patients was found in terms of quality of life and satisfaction, indicators of distant metastases and recurrence-free survival ($p>0.05$).

4. It was established that in 41.73% of patients the function of the CYP2D6 gene is moderately reduced and in 6.3% it is significantly reduced, thus about half of the patients (48.03%) are at risk of tamoxifen ineffectiveness for EP in our region, which may have an additional role when choosing risk-reducing tactics between conservative and surgical in healthy PVs carriers. Testing for CYP2D6 is also important for patients with luminal types of BC before prescribing tamoxifen.

5. NGS panel genetic testing for gene mutations of hereditary BC and CYP2D6 is important in decision-making both at the stage of prevention of BC and at the stage of its treatment. The developed recommendations on the choice of risk-reducing tactics are an effective addition to the existing recommendations to facilitate the choice of personalized tactics of surgical treatment for patients with hereditary BC and the choice between conservative and surgical tactics for healthy carriers of hereditary BC gene variants.

Key words: breast cancer, breast tumor, hereditary breast cancer, hereditary cancer gene mutations, genetic testing, surgical treatment, prophylactic mastectomy, subcutaneous mastectomy, breast-conserving surgery, breast reconstruction, BRCA1/2, CYP2D6, tamoxifen, endocrine prophylaxis, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Поширеність спадкових мутацій серед хворих на рак молочної залози за результатами панельного тестування методом ДНК-секвенування (NGS), його значення у виборі обсягу хірургічного лікування // Онкологія. 2023, 25(2): 108-114. DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.108. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

2. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Генетичне тестування на мутації генів спадкового раку та скринінг раку грудної залози: оцінка економічної ефективності // Клінічна онкологія. 2023, 13, 2(50): 1–4. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30676. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

3. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Оцінка результатів хірургічного лікування у хворих на спадковий та спорадичний рак грудної залози // Перспективи та інновації науки. 2023, 12(30): 960-969. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-12(30)-960-969. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

4. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В., Ковтун Н.В., Ляшенко А.О. Досвід хірургічного лікування хворих на спадковий BRCA1/2-асоційваний рак молочної залози // Онкология. – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 44-49. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7511. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

5. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В., Ковтун Н.В., Понятовський П.Л., Голубовська А.О. Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози // Український радіологічний журнал. – Том XXVIII. – №1. – Харків, 2020. – С. 25-28.DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020.25-28. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

6. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спадковий рак молочної залози: сучасний стан проблеми // Онкология. – К: Морион, 2018. – Т.20. – №1. – С. 54-58. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

7. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Palian Z, Kostiuchenko 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. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, написання та редагування тексту статті).

8. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Kostiuchenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. Breast Dis, 2017, 37(2):83-93. doi: 10.3233/BD-170285. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, написання та редагування тексту статті).

9. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y, Kovtun N, Poniatvskyi P. Fast-Track Approach for Breast Reconstructive Surgery in Patients With Breast Cancer // Breast Canc Basic Clin Res. – 13:117822341987693. DOI: 10.1177/1178223419876931. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, редагування тексту статті).

10. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В., Славута Г.Б. Економічна доцільність одномоментних реконструктивних оперативних втручань у хворих на рак грудної залози // Український радіологічний журнал. – Том XXVII. – №3. – Харків, 2019. – С. 176-182.

(Аспірантом проводилися узагальнення результатів, редагування тексту статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. І.М. Мотузюк, О.І. Сидорчук, Є.В. Костюченко. Тактика хірургічного лікування хворих на рак грудної залози з мутаціями генів BRCA 1 та BRCA 2 // Клінічна онкологія: VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком, 3-4 лютого, 2017. – №4(24) 2016. – Київ: «Моріон», 2016. – С. 87.

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

13. Ye. Kostiuchenko, I. Motuzyuk, O. Sydorchuk. 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.

14. Y. Kostiuchenko, I. Motuzyuk, O. Sydorchuk, N. Kovtun, M. Krotevich. 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

15. Motuzyuk, O. Sydorchuk, N. Kovtun, Y. Kostiuchenko. 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

16. Костюченко Є.В. Клінічний випадок хірургічного лікування хворої на рак грудної залози при розташуванні пухлини у верхньо-внутрішньому квадранті // «Український науково-медичний молодіжний журнал»: Тези науково-практичної конференції студентів та аспірантів «Цікаві випадки в клінічній медицині» 31 січня 2017 року, м. Київ, Україна. –

К.: ТОВ «Видавництво «КІМ», 2017. – Спеціальний випуск №1 (100). – С. 47-48.

17. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Варіант оперативного лікування раку грудної залози верхньо-внутрішнього квадранту // Хірургія України: Тези Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії» 9-10 листопада 2017. – №4(64) (Додаток 1). – К., 2017. – С. 272-273.

18. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спадковий рак грудної залози: світові тенденції // Український науково-медичний молодіжний журнал: IX International Students' and Young Scientists' Seminar dedicated to The World Cancer Day 1-2 лютого 2018. – К: Видавництво «КІМ», 2017. – №2 (101). – С. 63.

19. Костюченко Є.В., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І. Спадковий рак молочної залози: можливості в Україні // Матеріали 79-ї Загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених (25-27 квітня 2018, Львів). – Львів: 2018. – С. 230.

20. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В. Спадковий фактор в тактиці ведення хворих на рак молочної залози // Онкология: тези наукових доповідей, науково-практична конференція «Індивідуалізація медикаментозного лікування хворих на солідні пухлини», 18–19 жовтня 2018 р., Рівне. – К: Морион, 2018. – Т.20. – №4. – С. 301.

21. Ye. Kostiuchenko. Hereditary breast cancer gene mutations in Ukrainian population: what can we find with PCR method vs DNA sequencing? // Orvoskepzes: Semmelweis International Students' Conference, 2019. – Budapest, 2019. – 1:1-288. – P. 42.

22. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Генетичний фактор у діагностиці раку грудної залози // Онкология: тезисы научных докладов «X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком» . – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 89-90.

23. Понятовський П.Л., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Мультимодальна програма “Fast Track Surgery” в хірургічному лікуванні раку грудної залози // Онкология: тезисы научных докладов «X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком» . – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 92.

24. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В. Профілактичні операції для носіїв мутацій генів спадкового раку грудної залози: світова практика та власний досвід // Клінічна онкологія: Матеріали наукових доповідей Науково-практичної конференції (для молодих вчених) «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» 22 березня 2019. – Т. 9, № 1 (33). – К, 2019. – С. 60.

25. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В. Fast-track surgery у хворих на рак грудної залози при виконанні онкопластичних і реконструктивних операцій // Клінічна онкологія: Матеріали наукових доповідей Науково-практичної конференції (для молодих вчених) «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» 22 березня 2019. – Т. 9, № 1 (33). – К, 2019. – С. 60-61.

26. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В., Понятовський П.Л. Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози // Український радіологічний журнал (Додаток 2 2019): Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» 18 жовтня 2019. – С. 10.

27. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В., Славута Г.Б. Економічна доцільність одномоментних реконструктивних оперативних втручань у хворих на рак грудної залози // Український радіологічний журнал (Додаток 2 2019): Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» 18 жовтня 2019. – С. 24.

28. Костюченко Є.В., Шевченко Т.П., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І., Мовчан О.В., Понятовський П.Л., Піскорський О.О. Роль гена

CYP2D6 у виборі персоналізованого варіанта ендокринотерапії раку грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). – №1(137) 2023: 9. DOI: https://doi.org/10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

29. Костюченко Є.В., Шевченко Т.П., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І., Мовчан О.В., Понятовський П.Л., Піскорський О.О. Фенотип DPYD та фторпіримідини (капецитабін і 5-фторурацил) у хворих на рак грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). – №1(137) 2023: 10. DOI: https://doi.org/10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

30. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спосіб виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутріщньому квадранті. – Патент на корисну модель №118154. – Бюл. №14. – 25.07.2017.

ЗМІСТ

Анотація……...2
Перелік умовних позначень……..24
Вступ……...26
Розділ 1. Варіанти генів спадкового раку грудної залози (РГЗ) та ризики, які вони створюють, тактики ведення пацієнтів (аналітичний огляд літератури):
1.1. Поширеність варіантів генів спадкового РГЗ та ризики, які вони створюють……33
1.2. Активне спостереження та скринінг, преімплантаційна генетична діагностика, ендокринопрофілактика……...41
1.3. Хірургічна профілактика: ризик-знижувальна білатеральна підшкірна мастектомія з реконструкцією імплантами, профілактична білатеральна сальпінгоофоректомія……59
1.4. Профілактичне опромінення контрлатеральної грудної залози…….....63
Розділ 2. Матеріали і методи досліджень……67
Розділ 3. Вивчення поширеності та варіабельності варіантів генів спадкового РГЗ в Україні……..75
Розділ 4. Дослідження результатів хірургічного лікування хворих на РГЗ в залежності від генетичного статусу……85
Розділ 5. Дослідження ролі генетичного тестування на CYP2D6 у прогнозуванні ефективності ендокринопрофілактики тамоксифеном……..100
Розділ 6. Практичні рекомендації щодо вибору персоналізованої тактики зниження ризиків для носіїв варіантів генів спадкового РГЗ…….....113
Висновки……..118
Список використаної літератури……120
Додатки……137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БПМ – білатеральна підшкірна мастектомія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відносний ризик

ДІ – довірчий інтервал

ЕП – ендокринопрофілактика

КПМ – контрлатеральна профілактична мастектомія

КТ – комп'ютерна томографія

ММ – мастектомія за Мадденом

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ОЗО – органозберігальна операція

ОПМ – одностороння підшкірна масектомія

ПБСО – профілактична білатеральна сальпінгоофоректомія

ПМ – підшкірна мастектомія

ПМЗН – первинно-множинне злоякісне новоутворення

РГЗ – рак грудної залози

РЗО – ризик-знижувальна операція

УЗД – ультразвукове дослідження

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CPIC – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, Консорціум з впровадження клінічної фармакогенетики

CS – Cowden syndrome, Синдром Коудена

ER – estrogen receptor, рецептори естрогену

ESMO – European Society for Medical Oncology

HBOC – Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, синдром спадкового раку грудної залози та яєчників

HDGC – Hereditary diffuse gastric cancer syndrome, синдром спадкового дифузного раку шлунку

HER2 – Her2/neu-позитивний тип

HR – Hazard ratio, відношення ризиків

IM – intermediate metabolizer, помірний метаболізатор

IVF – in vitro fertilization, in vitro фертилізація

LFS – Li-Fraumeni syndrome, синдром Лі-Фроміні

Lum A – luminal A, люмінальний А тип

Lum B – luminal B, люмінальний В тип

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NA – not applicable, не застосовується

ND – no data, немає даних

NM – normal metabolizer, нормальний метаболізатор

NGS – next-generation sequencing, ДНК-секвенування наступного покоління

PGD – preimplantation genetic diagnostics, преімплантаційна генетична діагностика

PJS – Peutz-Jeghers syndrome, Синдром Пьотца-Єгерса

PM – poor metabolizer, поганий метаболізатор

PR – progesterone receptor, рецептори прогестерону

PVs – pathogenic variants, патогенні (ймовірно патогенні) варіанти

TNBC – triple-negative breast cancer, тричі-негативний РГЗ

UM – ultrarapid metabolizer, надшвидкий метаболізатор

VUS – variants of uncertain significance, варіанти невизначеного значення

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) є однією з найбільших проблем сучасного світу. За даними ВООЗ, у 2020 році РГЗ був найбільш поширений серед інших онкологічних захворювань у світі (2,26 млн. нових випадків) та став причиною 685 тис. смертей [1]. У 2021 році в Україні 14036 жінок та 114 чоловіків отримали діагноз РГЗ. Захворюваність (грубий показник) склала 40,6 на 100 тис. населення (75,3 на 100 тис. жіночого населення), що майже на 10% більше у порівнянні з попереднім роком. Станом на початок 2023 року 1 258 100 пацієнтів перебувають на обліку та потребують нагляду з приводу РГЗ в Україні [2]. Оскільки рівень захворюваності на РГЗ зростає, лікарі та науковці працюють над дослідженням нових напрямків профілактики, діагностики та лікування задля підвищення якості та тривалості життя жінок.

Проблема РГЗ у молодому віці стає на сьогодні все більш актуальною. Збільшується частка жіночого населення, яким було встановлено діагноз РГЗ раніше за рекомендований вік початку скринінгу (з 50 років за ВООЗ [1]). При цьому частка жінок, яким було встановлено діагноз РГЗ навіть до 40 років, складає за різними авторами від 4 до 15%, а частка таких з 40 до 49 є ще вдвічі більшою. Таким чином, кожна п’ята жінка не отримає користі від впровадження державної програми скринінгу, натомість потребуватиме іншої стратегії задля підвищення імовірності раннього виявлення захворювання [3-6].

Серед усіх факторів ризику РГЗ, зокрема його виникнення у молодому віці, особливе місце займає спадковий фактор. Адже, для прикладу, носійство спадкової мутації гену BRCA1 або BRCA2 дає до 82% пожиттєвого ризику виникнення РГЗ [7]. У випадку підвищеної ймовірності носійства мутацій генів спадкового РГЗ та, відповідно, виникнення РГЗ у більш ранньому віці, ключовим є виявлення таких пацієнтів, формування груп підвищеного ризику, проведення генетичного тестування та подальше їх ведення із врахуванням усіх факторів ризику та результатів обстежень. Правильна оцінка ризиків та обстеження на першому огляді у онколога або мамолога зі складанням

індивідуальної тактики подальшого спостереження зможе підвищити рівень раннього діагностування РГЗ та навіть зменшити ризики його виникнення. Пацієнти групи підвищеного ризику потребують більш раннього початку скринінгу, ширшого за обсягом (з використанням окрім мамографії додатково МРТ та УЗД грудних залоз). Окрім виявлення носіїв мутацій генів спадкового раку серед здорового населення, важлива роль генетичного тестування для хворих на РГЗ. Дискутуються режими хіміотерапії, обсяг оперативного лікування, тривалість ендокринотерапії, доцільність та безпечність променевої терапії у хворих на спадковий РГЗ. Більш того, окрім оптимізації тактики лікування, виявлення патогенних варіантів (PVs) генів спадкового РГЗ у пацієнта дає змогу запідозрити носійство цієї ж мутації у його родичів першої лінії (дітей, батьків, рідних братів та сестер), адже ризик спадкової передачі складає 50%. Таким чином, при виявленні PVs генів спадкового раку у хворого та тестуючи його родичів можна виявити ці ж PVs у більшої кількості здорових людей та своєчасно вжити необхідні заходи з профілактики та ранньої діагностики РГЗ [8].

Хірургічна тактика, зокрема профілактична білатеральна підшкірна мастектомія (БПМ), забезпечує найвищу ефективність щодо попередження виникнення РГЗ у BRCA1/2-носіїв. У хворих на спадковий РГЗ при виконанні білатеральної мастектомії знижується ризик первинно-множинного РГЗ (іпсі- та контрлатеральної грудної залози). Є дослідження, які вказують і на зниження смертності, однак це питання дискутується та потребує подальших досліджень з довготривалим періодом спостереження. Тим не менш, кількість ризик-знижувальних операцій (РЗО) зростає щороку [9-12].

Сучасні можливості реконструктивної хірургії дозволяють отримати прекрасний естетичний результат, що у поєднанні з максимальним зниженням ризиків приваблює пацієнтів. Однак, збільшення обсягу операції може призводити до підвищення ризику ускладнень, необхідності повторних операцій тощо. Завдяки ефективній роботі програм скринінгу РГЗ, а також завдяки сучасним можливостям неоад’ювантної системної терапії, у більшості

випадків можливим є виконання органозберігальної операції (ОЗО), і БПМ з реконструкуцією для цих пацієнтів є опцією для їх вибору із врахуванням користі, ризиків та власних переконань. Переживання щодо раку та можливості його повернення у майбутньому схиляють хворих частіше обирати розширений обсяг операції. Однак, чи дійсно з часом пацієнти задоволені своїм вибором, чи повторили б свій вибір або хотіли б його змінити, якби було можливо повернути час назад, таких досліджень бракує. Частота ускладнень, необхідність повторних операцій, задоволеність виглядом та відчуттям своїх грудей після операції, інші показники якості життя пацієнтів – усі ці фактори потребують дослідження з метою визначення виправданості розширення обсягу операції у хворих на спадковий РГЗ, а також з метою вибору між хірургічною та консервативною ризик-знижувальними тактиками у здорових носіїв PVs [13-17].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри онкології «Оптимізування методів діагностики та лікування онкологічних хвороб органів грудної порожнини та молочної залози» (номер державної реєстрації: 0120U100871.) Тема дисертаційної роботи затверджена кафедрою онкології НМУ імені О.О. Богомольця, протокол №9 від 27.12.2018 р.

Мета дослідження. Основною метою дисертаційної роботи є покращити безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ.

Задачі дослідження:

1. Вивчити поширеність та варіабельність варіантів генів спадкового РГЗ в Україні методом ДНК-секвенування наступного покоління (NGS) серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості захворювання за NCCN.

2. Дослідити роль результату генетичного тестування серед інших факторів у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ.
3. Порівняти результати хірургічного лікування хворих на РГЗ, зокрема ОЗО та БПМ (через наявність PVs спадкового РГЗ), за показниками якості життя, кількості ускладнень та повторних операцій, рівнем задоволеності пацієнтами вибраним обсягом операції, рівнем рецидивів.
4. В якості альтернативи хірургічній тактиці дослідити ефективність ендокринопрофілактики РГЗ тамоксифеном із врахуванням фенотипу гена CYP2D6 для здорових носіїв PVs.
5. Розробити та оптимізувати рекомендації щодо вибору обсягу хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ та профілактичної тактики для здорових носіїв PVs.

Об'єкт дослідження: хворі на РГЗ, що мають фактори ризику спадковості захворювання.

Предмет дослідження: варіанти генів спадкового РГЗ та CYP2D6, клінічні, анамнестичні, інструментарні, гістологічні та імуногістохімічні показники у хворих на РГЗ, результати хірургічного лікування хворих на РГЗ (рівень рецидивів, ускладнень, повторних операцій, показники якості життя та задоволеності вибраним варіантом операції).

Методи дослідження: лабораторні (генетичне тестування методом NGS на варіанти генів спадкового раку та на варіанти гену CYP2D6), клінічні, інструментарні (мамографія, УЗД, МРТ, КТ, остеосцинтіграфія), морфологічні (гістологічні та імуногістохімічні), соціологічні (анкетування), статистичні (з використанням Microsoft Excel, пакетів IBM SPSS Statistics Base v.22, статистичного пакету для мови програмування Python 3).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше показано поширеність та варіабельність варіантів генів спадкового РГЗ в Україні, визначених панельним тестуванням методом NGS, серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості захворювання за NCCN.

Показано роль генетичного тестування у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ у реальній клінічній практиці. Були уточнені та доповнені дані щодо результатів хірургічного лікування хворих на РГЗ різними варіантами операцій за рядом показників (кількістю ускладнень, повторних операцій, показників якості життя та задоволеності результатом, ризиком рецидивів та віддалених метастазів), показано, що перевагами ОЗО є нижчий рівень ускладнень та ризику повторних операцій, перевагами БПМ є найбільш ефективне зниження ризику виникнення продовження захворювання. При цьому вперше встановлено, що за показниками якості життя та задоволеності достовірної різниці між пацієнтами не виявлено. За невиправданості або необхідності відтермінування БПМ як альтернативу досліджено ендокринопрофілактику (ЕП) РГЗ та вперше вивчено поширеність та варіабельність варіантів гену CYP2D6 в Україні. Вперше в Україні вивчено роль генетичного тестування на CYP2D6 для прогнозування ефективності ЕП РГЗ тамоксифеном та вперше встановлено, що близько половини пацієнтів потенційно можуть отримати недостатньо ефективне лікування препаратом тамоксифен у нашому регіоні. Розроблені рекомендації щодо вибору персоналізованої тактики зниження ризиків для носіїв варіантів генів спадкового РГЗ, зокрема щодо вибору обсягу хірургічного лікування у хворих на спадковий РГЗ та вибору між ризик-знижувальною хірургічною та консервативною тактиками для здорових носіїв PVs, у т.ч. вперше із врахуванням фенотипу гена CYP2D6.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені практичні рекомендації для лікарів та пацієнтів. Для лікарів результати даного дослідження допоможуть аргументовано проводити передопераційні консультації та допомагати хворим на спадковий РГЗ з непростим вибором обсягу операції, коли можливо виконати як ОЗО, так БПМ у зв’язку з наявністю спадкових мутацій. Для здорових пацієнтів, що є носіями PVs, результати дослідження будуть корисними при виборі між ризик-знижувальною хірургічною та консервативною тактиками.

Особистий внесок аспіранта. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертаційної робити, клінічні дослідження хворих на РГЗ, збір та обробка даних анамнезу, лабораторних, інструментарних та морфологічних методів обстеження, результатів лікування, анкетування хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної робити доповідалися та обговорювалися на наступних заходах: VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком, Київ, 2017; Semmelweis International Students' Conference, Будапешт, 2017; 25th International Medical Students' Conference, Краків 2017; 42nd ESMO Congress, Мадрид 2017; IX Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком, Київ, 2019, Київ, 2018; 79-та Загальноуніверситетська наукова конференція студентів та молодих вчених, Львів, 2018; Науково-практична конференція «Індивідуалізація медикаментозного лікування хворих на солідні пухлини», Рівне, 2018; Semmelweis International Students' Conference, Будапешт, 2019; X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком, Київ, 2019; Науково-практична конференція (для молодих вчених) «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань», Київ, 2019; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології», Харків, 2019; Конференція «Новітні напрями діагностики і лікування онкологічних захворювань. Можливості професійного розвитку лікаря. Погляд молодих вчених», Київ, 2022; XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком, Київ, 2023. Крім того, основні положення дисертаційної роботи були висвітлені та обговорені на засіданнях кафедри онкології НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, 2018-2023).

Обсяг і структура дисертації. Основний текст дисертації викладено українською мовою на 145 сторінках, містить анотацію, вступ, 6 розділів, висновки.. Робота містить 27 таблиць, 5 рисунків, 2 додатки. Список використаних джерел наукової літератури містить 106 найменувань на 17 сторінках.

РОЗДІЛ 1. ВАРІАНТИ ГЕНІВ СПАДКОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (РГЗ) ТА РИЗИКИ, ЯКІ ВОНИ СТВОРЮЮТЬ, ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Поширеність варіантів генів спадкового РГЗ та ризики, які вони створюють.

Синдром спадкового раку грудної залози та яєчників складає близько 5-10% серед усіх випадків РГЗ [18-20]. Цей синдром є найбільш поширеним серед усіх інших синдромів спадкових злоякісних новоутворень, серед яких синдроми Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers, синдром спадкового дифузного раку шлунку (відносяться до групи високого ризику РГЗ) та інші, які у т.ч. також підвищують або можуть підвищувати ризик РГЗ [21].

Синдром спадкового раку грудної залози та яєчників (Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome). Спадкові мутації генів BRCA1 та BRCA2 (BRCA1/2) призводять до високого ризику РГЗ та зустрічаються найбільш часто: поширеність в загальній популяції складає 1:300 – 1:800 (близько 0,3%), а серед євреїв Ашкеназі – 1:50 (близько 2%). Переважно саме ними обумовлений HBOC. Інші гени, які можуть обумовлювати HBOC, відносяться до групи помірного ризику та будуть розглянуті нижче окремо. Тип успадкування мутацій генів BRCA1/2 – аутосомно-домінантний [21-23]. PVs генів BRCA1/2 підвищують ризик РГЗ впродовж життя до 82%, а ризик раку яєчників до 54% у носії BRCA1 мутації та до 23% у носіїв BRCA2 мутації [7]. Крім того, підвищується ризик також раку підшлункової залози (до близько 2-5%) [24]. У чоловіків наявність BRCA1 PVs підвищує ризик РГЗ до близько 1.2% (95% [ДІ] = 0.22-2.8%), а BRCA2 мутації до близько 6.8% (95% [ДІ] = 3.2-12%) [25,26]. Також наявність цих мутацій (більшою мірою BRCA2) підвищує ризик (у 2-8,6 разів) раку простати, більш агресивного за шкалою Глісона та з підвищеними рівнями PSA. Абсолютний ризик раку простати складає 21% (95% [ДІ] = 13–34%) у віці до 75 років та 29% (95% [ДІ] = 17–45%) у віці до 85 років для носіїв BRCA1 мутацій. Відповідні показники для носіїв BRCA2 мутацій

складають 27% (95% [ДІ] = 17–41%) та 60% (95% [ДІ] = 43–78%) відповідно [27-29]. Загалом близько третини чоловік-носіїв мутацій генів BRCA1/2 матимуть діагноз раку однієї або декількох локалізацій при медіані спостереження 7,4 роки [27]. Таким чином, у порівнянні з BRCA1, BRCA2 мутації дають нижчі ризики розвитку раку яєчників у жінок, і захворювання виникає у більш пізньому віці. Однак у чоловіків BRCA2 мутації більше підвищують ризики РГЗ та простати. Крім того, більшою мірою носії BRCA2 мутацій мають підвищені ризики виникнення меланоми [30-33].

Синдром Лі-Фроміні (Li-Fraumeni syndrome, LFS). Синдром Li-Fraumeni вважається одним з найбільш агресивних синдромів спадкових злоякісних новоутворень. Це рідкісний синдром високого ризику РГЗ, а також сарком м'яких тканин та кісток, пухлин головного мозку, адренокортикальної карциноми (АКК) та цілий ряд інших (лейкемія, лімфома, колоректальний рак, рак печінки, легень, підшлункової залози, шлунку, меланома). Ризик значно підвищується вже у дитячому віці, у близько 43% випадків впродовж життя виникає декілька пухлин (первинно-множинні злоякісні новоутворення, ПМЗН). Тип успадкування – аутосомно-домінантний. Синдром спричинений спадковою патогенною мутацією у гені TP53. Ген TP53 кодує білок p53, який ініціює протипухлинну активність у відповідь на клітинний стрес (пошкодження ДНК). Він сповільнює поділ клітини, відновлює помилки ДНК, або запускає процес апоптозу – клітинної гибелі. Таким чином TP53 займає ключову роль у знищенні клітин із суттєвим пошкодженням ДНК та у попередженні безконтрольного росту таких клітин, тобто виникнення пухлини [34-36].

Поширеність даного синдрому у загальній популяції складає близько 1 на 5-25 тис. та є досить варіабельною в залежності регіону [34,37,38]. У нашому дослідженні (див. експериментальну частину) не виявлено жодного випадку патогенної мутації гена TP53, однак був один клінічний випадок синдрому Li-Fraumeni. Жінка, на час огляду 27-річного віку, мала діагноз метахронного ПМЗН: саркома лівої великогомілкової кістки pT2N0M0 gr. IIB

у віці 14 років, карцинома лівої грудної залози pT1c pN0M0 gr.I у віці 19 років, карцинома правої грудної залози pT1c pN0M0 gr. I у віці 27 років. У сімейному анамнезі: у мами, бабусі та тітки по одній лінії – РГЗ, у двох двоюрідних сестер – саркоми середостіння. Однак лабораторно синдром Li-Fraumeni підтверджений не був у зв'язку з відмовою пацієнтки від генетичного тестування на мутації гена TP53.

Середній вік виникнення пухлини у носіїв мутації гена TP53 складає близько 25 років, у 41% випадків пухлина виникає до 18 років. У дитячому віці переважають наступні локалізації пухлин: остеосаркоми (30% випадків), АКК (27%), пухлини головного мозку (26%), саркоми м'яких тканин (23%). У дорослому віці переважають РГЗ (79%) та саркоми м'яких тканин (27%). Загальний ризик виникнення злоякісної пухлини у жінок до 50 років оцінюють в 93%, пожиттєвий до 100%, у чоловіків – 68% та 75% відповідно, переважно за рахунок РГЗ у жінок. Окрім того, у жінок, як правило, перша пухлина виникає у більш ранньому віці, ніж у чоловіків [34,37,39-40].

Синдром Коудена (Cowden syndrome, CS). Синдром Cowden, що спричинюється мутацією гена PTEN, також відноситься до рідкісних синдромів високої пенетрантності з аутосомно-домінантним типом успадкування. Його поширеність в загальній популяції оцінюється в близько 1:8'450–1:200'000 [38,41]. Важливими критеріями синдрому є макроцефалія, високий ризик РГЗ (67-85%), раку щитовидної залози (6-38%, зазвичай фолікулярного, рідше папілярного та ніколи медулярного), нирки (2-34%, переважно папілярного), ендометрію (21-28%) та деяких інших – колоректального раку (9-17%), меланоми шкіри (2-6%). Також характерні доброякісні захворювання щитовидної залози (вузли та вузлики щитовидної залози, вузловий зоб, тиреоїдит Хашимото), проліферативні зміни ГЗ, розумова відсталість (тобто IQ ≤ 75), гамартоми, поліпоз шлунково-кишкового тракту, ліпоми, фіброми, гемангіоми, пухлини сечостатевої системи, вади розвитку сечостатевої системи, міоми матки. Патогномонічними для даного синдрому є хвороба Lhermitte-Duclos

(Хвороба Лермітта-Дюкло – диспластична гангліоцитома мозочка, доброякісна пухлина, що характеризується анормальним ростом та розвитком мозочка з підвищенням інтракраніального тиску [42]), шкірно-слизові ураження (трихілемоми обличчя, акральний (долонно-підошовний) кератоз, папіломатозні папули, веснянки статевого члена, ураження слизових оболонок) [41, 43-45].

Мутації гена PTEN можуть спричиняти виникнення й інших спадкових синдромів, таких як Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS, синдром Баннаяна-Райлі-Рувалькаба), PTEN-related Proteus syndrome (PS, PTEN-асоційований синдром Протея) та PTEN-related Proteus-like syndrome (PLS, PTEN-асоційований синдром подібний Протея). BRRS, PS та PLS пов'язані з підвищенням ризику виникнення доброякісних і злоякісних пухлин, а також зі специфічними фізичними та інтелектуальними вадами, що виникають у дитячому віці. Усі генетичні синдроми, пов'язані з мутаціями в гені PTEN, спільно об’єднали в PTEN Hamartoma Tumor syndrome (PHTS, синдром PTEN-асоційованих пухлин гамартом) [41, 43-45]. Рідкісне захворювання Juvenile Polyposis of Infancy (JPI, ювенільний поліпоз дитячого віку), при якому пацієнти мають делеції генів PTEN та BMPR1A, є найбільш агресивною, загрозливою для життя формою ювенільного поліпозу, починає проявлятися впродовж перших 2 років життя, зазвичай діагностується до 6 років [46].

Синдром Пьотца-Єгерса (Peutz-Jeghers syndrome, PJS). PSJ також відносить до рідкісних спадкових синдромів високого ризику раку із аутосомно-домінантним типом успадкування. Його поширеність в загальній популяції оцінюється в 1:8’300 – 1:200’000. Синдром спричинюється мутацією гена STK11 та характеризується схильністю до шкірно-слизових гіперпігментацій (62,75% у слизовій порожнини рота та 11,76% пігментні плями на кінцівках), гастроінтестинального поліпозу (60,78%, переважно гамартоматозних поліпів) та підвищенням в 9,9-18 разів ризику раку. Кумулятивний ризик виникнення раку впродовж життя оцінюється в 89%

(37-93%). Найбільш поширеними локалізаціями раку є органи ШКТ (55%) – колоректальний рак (39%), малого кишечника (13%), підшлункової залози (13-36%), шлунку (29%), а також ГЗ (31-54%), органи репродуктивної системи (яєчків 9%, яєчників 21%, шийки матки 10%, тіла матки 9%) та легені (7-17%). Характерними є також доброякісні пухлин яєчок та яєчників, які мають схильність до малігнізації, що мають назву SCTAT (sex cord tumors with annular tubules) та LCST (large calcifying Sertoli cell tumors). Ризик виникнення раку за віком орієнтовно оцінюється так: 2% у віці до 20 років, 5% до 30 років, 17% до 40 років, 31% до 50 років, 60% до 60 років, 85% до 70 років [47-49].

Синдром спадкового дифузного раку шлунку (Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome). Синдром HDGC є останнім та менш важливим із групи рідкісних синдромів високого ризику РГЗ. Його поширеність в загальній популяції складає близько 1:5’000 [50]. Тип успадкування – аутосомно-домінантний. Для даного синдрому характерним є високий ризик дифузного раку шлунку (40-67% у чоловіків та 63-83% у жінок), а також долькового РГЗ у жінок (39-52%) [51]. Причиною цьому є мутація в гені CDH1, який кодує трансмембранний білок E-cadherin, що має туморосупресивну функцію. У нормальних клітинах він бере участь у клітинній адгезії, механічній чутливості клітин та медіації сигнальних шляхів. Внаслідок порушення адгезії підвищується ризик саме долькового РГЗ та дифузного раку шлунку [52].

PALB2. PALB2 (партнер і локалайзер BRCA2) – високо-пенетрантний ген, мутації якого є досить поширеними, що ставить його в один ряд з генами BRCA1/2. Поширеність мутацій гену PALB2 в загальній популяції складає близько 0,11% [38,53-54]. Патогенні мутації гена PALB2 підвищують ризик РГЗ, раку яєчників та підшлункової залози. Ризик РГЗ оцінюють в 16,9% (95% ДІ, 13,3-21,3%) у віці до 50 років, та 52,8% (95% ДІ, 43,7-62,7%) до 80-річного віку. Ризик залежить від сімейного анамнезу. Так, для жінки, у мами якої не було РГЗ до 50 років, та у бабусі якої не було РГЗ до 70 років, ризик

РГЗ оцінюють в 52% (95% ДІ, 42-62%). А для жінки, у якої є 2 родичі першої лінії, хворі на РГЗ, ризик складає 76% (95% ДІ, 69-83%). Ризик раку яєчників оцінюють у 0,6% до 50 років та 4,8% до 80 років (для жінок, у яких мама і сестра мали діагноз раку яєчників до 50 років ризик підвищується до 16%). Ризик раку підшлункової залози підвищується у 2,37 рази та складає до 2,2% у жінок та 2,8% у чоловіків до 80 років. Ризик раку чоловічої грудної залози зростає у 7,34 рази та оцінюється в 0,9% до 80 років [55]. Біалельні мутації гена PALB2 (або одного з 20 інших генів) спричинюють анемію Фанконі, що характеризується фізичними аномаліями, недостатністю кісткового мозку та високим ризиком онкологічних захворювань. Захворюваність на гострий мієлоїдний лейкоз становить 13% у віці до 50 років. Солідні пухли ни зустрічаються також частіше, зокрема голови та шиї, шкіри та сечостатевих шляхів [53-54, 56].

CHEK2. Мутації гена CHEK2 в загальній популяції зустрічаються приблизно в 0,6-1% випадків. Мутації 1100delC та del5395 підвищують ризик РГЗ у понад 2 рази, у той час як I157T мутації підвищують цей ризик у 1,4 рази. Частіше виникає ER-позитивний варіант РГЗ. Інші захворювання, асоційовані з CHEK2 мутаціями, включають рак кишечника, простати, нирки, щитовидної залози, а також чоловічого РГЗ.

ATM. Гетерозиготне носійство ATM мутацій підвищує ризик РГЗ, простати, підшлункової залози та яєчників. Ризик РГЗ до 80 років оцінюється в 27%, більш часто зустрічається ER-позитивний тип. Поширеність таких мутацій в загальній популяції оцінюють до 1-2%. Біалельні мутації гена ATM є рідкісними та асоціюються з аутосомно-рецесивним нейродегенеративним захворюванням атаксія-телеангіектазія, що зустрічається приблизно в 1 на 880’000 новонароджених. Носії біалельних мутацій мають підвищену чутливість до опромінення, у той час як гетерозиготні носії не мають протипоказань до променевих методів діагностики та лікування.

BARD1, RAD51C, RAD51D, NBN, BRIP1. Мутації генів BARD1, RAD51C та RAD51D асоційовані більше з ризиком тричі-негативного РГЗ.

Загалом пожиттєвий ризик РГЗ у носіїв мутацій цих генів оцінюється у понад 20%. Мутації генів BRIP1, RAD51C 1 та RAD51D підвищують ризик раку яєчників (ризик оцінюється у близько 10%). Гени NBN та BRIP1 не показали підвищеного ризику РГЗ за результатами останніх досліджень [10,38,57-58].

Таблиця 1. Поширеність мутацій генів високого та помірного ризику спадкового РГЗ в загальній популяції та серед хворих на РГЗ

№	Ген (синдром)	Поширеність в заг. популяції	Поширеність серед хворих на РГЗ [38]	Ризик РГЗ	Посилання
Група високого ризику РГЗ					
1, 2	**BRCA1** та **BRCA2** (HBOC) • BRCA1 • BRCA2	1:625 (0,38%) • 1:875 (0,11%) • 1:375 (0,27%)	1:39 (2,6%) •1:95 (1,1%) •1:65 (1,5%)	82%	[7,21-23,38]
3	**TP53** (LFS)	1:5’000 – 1:25’000 (0,004-0,02%)	1:6975 (0,014%)	79%	[34,37-40]
4	**PTEN** (PJS)	1:8’450 – 1:200’000 (0,0005-0,012%)	1:3’488 (0,029%)	67-85%	[38, 41,43-45]
5	**STK11** (CS)	1:8’300 – 1:200’000 (0,0005-0,012%)	1:8’138 (0,012%)	31-54%	[38,47-49]
6	**CDH1** (HDGC)	1:4’225 – 1:5’000 (0,02%)	1:4’439 (0,023%)	39-52%	[38, 50-51]
7	**PALB2**	1:922 (0,11%)	1:178 (0,56%)	53%	[38, 55]
Група помірного ризику РГЗ					
8	**CHEK2**	1:161 (0,62%)	1:69 (1,44%)	29%	[38]

	• c.1100delC • інші	• 1:207 (0,48%) • 1:725 (0,14%)	1:89 (1,12%) 1:313 (0,32%)	[58]	
9	**ATM**	1:338 (0,3%)	1:166 (0,60%)	27%	[38,57 -58]
10	**BARD1**	1:1585 (0,06%)	1:788 (0,13%)	20%	[38, 57]
11	**RAD51C**	1:1950 (0,05%)	1:904 (0,11%)	20%	[10, 38]
12	**RAD51D**	1:2028 (0,05%)	1:957 (0,11%)	20%	[10. 38]
	Всього	**1:61** **1,63%**	**1:18** **5,54%**		[38]

1.2. Активне спостереження та скринінг, преімплантаційна генетична діагностика, ендокринопрофілактика

Серед ризик-знижувальних тактик для носіїв варіантів генів спадкового РГЗ виділяють наступні: активне спостереження, ендокринопрофілактика, профілактичне опромінення контрлатеральної грудної залози, ризик-знижувальна хірургія. Пацієнти, у яких було виявлено мутацію гена спадкового РГЗ, відносяться до групи високого ризику РГЗ та потребують більш ретельного та частого обстеження з більш раннього віку. Щорічне МРТ рекомендовано з 20-річного віку для пацієнтів з TP53 мутацією, з іншими мутаціями високого ризику (BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, PTEN, STK11) з 30 років. При виявленні генів помірного ризику (ATM, CHEK2) рекомендовано додавати МРТ до мамографії з 40-річного віку. Щодо мутацій інших генів спадкового РГЗ, тут рекомендації щодо скринінгу мають враховувати сімейний анамнез, мамографічну щільність та визначатися лікарем індивідуально.

Рекомендації можуть різнитися у різних країнах, в залежності від доступності діагностичних методів та рівня фінансування системи охорони здоров'я. Враховуючи високу мамографічну щільність у пацієнток молодого віку, скринінг має включати МРТ грудних залоз з контрастом. Скринінг рекомендовано проводити щорічно за винятком пацієнтів з BRCA1 мутацією. Пацієнти з BRCA1 мутацією мають ризик виникнення раку з швидким темпом росту більш часто, порівняно з пацієнтами без мутацій. Тому обстеження слід проводити з коротшими інтервалами. Рекомендовано проводити обстеження кожні 6 місяців принаймні з 30-річного віку (або на 5 років раніше за перший випадок раку в родині). Однак, враховуючи вартість МРТ, у більшості країн проводити МРТ двічі на рік не є доступним. У такому випадку МРТ рекомендовано проводити 1 раз на рік, а замість другого разу виконувати УЗД грудних залоз (з мамографією або без) у віці 30-39 років, та мамографію (з УЗД грудних залоз або без) у віці від 40 років. Клінічне обстеження грудей є малоінформативним для скринінгу. Зниження

мамографічної щільності з віком не є показанням для припинення МРТ-скринінгу та продовження лише мамографічного скринінгу, МРТ-скринінг варто продовжувати. Мамографію для скринінгу не слід проводити для носіїв TP53 мутацій, яким протипоказане зайве опромінення.

Пацієнти, яким була проведена профілактична БПМ, не потребують ретельного скринінгу. Їм показана одноразове МРТ грудних залоз в перший рік після операції для оцінки кількості резидуальної залозистої тканини, стану імплантів, з подальшим персоналізованим вирішенням питання щодо доцільності будь-яких подальших візуалізаційних методів діагностики та їх періодичності.

Як правило, виявлена мутація у гені дає підвищені ризики щодо декількох локалізацій, а не лише грудних залоз. Локалізація, ступінь ризику, з якого віку ризик починає зростати, як краще діяти – усе це залежить від гена, який уражений, а також і від власне самої мутації, яка була виявлена (в одному гені можуть бути як мутації високого ризику, так і незначного ризику). У даному розділі ми не розглядаємо рекомендації щодо кожної мутації кожного гена, однак обов'язковою рекомендацією є отримати консультацію генетика та онколога щодо ризиків раку інших локалізацій, пройти відповідні обстеження та в залежності від того, чи були там виявлені зміни, обрати з лікарем персоналізовану тактику подальшого спостереження. Варто зазначити, що активне спостереження та скринінг не допомагають знизити ризик захворювання, однак дають змогу виявити його на ранньому етапі. Для зниження ризиків є додаткові тактики, про які буде сказано нижче. Окрім них, слід також назвати особливості життєдіяльності: для пацієнтів з мутаціями спадкового РГЗ, як і для інших пацієнтів високого ризику, рекомендовані фізична активність, слідкувати за вагою, мінімізувати вживання алкоголю, грудне вигодовування, а також зважати на переваги і ризики комбінованих оральних контрацептивів [8,10].

Обсяг лікування у першу чергу залежить від стадії захворювання та типу пухлини, інші фактори мають другорядну роль. І якщо на тип пухлини

вплинути ми не можемо, стадія захворювання залежить від якості проведеної діагностики, ефективності програм скринінгу, що може бути покращено. Раннє виявлення захворювання дозволяє виконувати менші обсяги хірургічного лікування (ОЗО), дає шанс уникнути хіміотерапії тощо. Таким чином, обсяг майбутнього хірургічного лікування визначається ще на етапі скринінгу, наскільки ранньо була виявлена пухлина, наскільки вчасно та якісно була проведена діагностика.

Для раннього діагностування захворювання існують загально-популяційні стратегії та персоналізовані тактики щодо осіб групи високого ризику, зокрема, носіїв мутацій генів спадкового раку. Генетичний фактор має найбільше значення, оскільки він не підлягає модифікації (за винятком сучасних можливостей преімплантаційної генетичної діагностики при плануванні вагітності та in vitro фертилізації) та дає найвищі ризики виникнення раку у відносно ранньому віці (порівняно зі спорадичним раком). Інші фактори ризику можуть додатково підвищувати ризик виникнення раку у носіїв спадкових генних мутацій. Тому робота з пацієнтами, які мають високий генетичний ризик виникнення раку, має стратегічне значення та є однією з ключових для сучасних досліджень у сфері онкології [19-20].

Сучасний скринінг РГЗ не передбачає генетичного тестування на мутації генів спадкового раку. Однак дане питання може бути переглянути в майбутньому з урахуванням економічної виправданості та користі від такого обстеження, тим більше, що вартість генетичного тестування з 2013 року суттєво знижувалася у всьому світі (Таблиця 2).

Таблиця 2. Скринінг РГЗ (за American Cancer Society) vs скринінг на спадкову схильність до РГЗ

Скринінг РГЗ (за даними American Cancer Society)				**Скринінг на спадкову схильність до РГЗ (за даними таблиці 1)**
Якщо 1000 жінок пройдуть такі обстеження грудних залоз:	**К-ть жінок, які будуть потребувати дообстеження**	**К-ть жінок, у яких буде виявлено РГЗ**	**<u>Загалом</u> хворих на РГЗ (при будь-якому варіанті скринінгу)**	**Якщо 1000 жінок пройдуть панельне генетичне тестування на 12 генів спадкового РГЗ, к-ть жінок, у яких буде виявлено мутації помірного та високого ризику РГЗ:**
2D-мамографія	*100*	*2-7*	***<u>2-17</u>*** *(0,2-1,7%)*	***<u>17-18</u>*** *(1,78%)*
2D-мамографія + 3D-мамографія (томосинтез)	*70*	*3-9*		
2D-мамографія + УЗД	*170-230*	*4-11*		
2D-мамографія + МРТ з контрастом	*160-220*	*12-17*		

З таблиці 2 видно, що за будь-якої програми скринінгу РГЗ, кількість виявлених випадків захворювання є нижчою у порівнянні з кількістю виявлених носіїв патогенних мутацій помірного та високого ризику РГЗ при генетичному скринінгу. Зрозуміло, ще більш суттєвою буде різниця при проведенні генетичного скринінгу у хворих з обтяженим сімейним анамнезом. Варто зазначити, що генетичне тестування проводиться один раз на життя, а його результати є корисними не лише для самого пацієнта, а і для його родичів. У той час програми скринінгу проводяться переважно щорічно або 1 раз на 2-3 роки.

Так, виявлення генетичної мутації не означає встановлення діагнозу раку, не скасовує необхідність мамографії або інших видів обстежень грудних залоз. Однак, це дозволяє виявити пацієнтів, які мають значні ризики захворювання на потенційно більш агресивні форми раку, у більш молодому віці, і сучасні профілактичні заходи та ретельний нагляд дозволять попередити виникнення, або виявити на ранніх стадіях захворювання у цих пацієнтів. Таким чином, генетичний скринінг може допомогти врятувати більше життів працездатного віку, а також знизити вартість лікування за рахунок раннього виявлення захворювання. Усе це дає можливість припустити економічну доцільність та ефективність впровадження генетичної діагностики додатково до стандартного скринінгу.

За оцінками вартості основних методів скринінгу РГЗ (мамографія, УЗД грудних залоз, МРТ грудних залоз з контрастом) з урахуванням віку початку скринінгу та кратності обстежень впродовж життя жінки за цінами 12 клінік міста Києва станом на червень 2023 року, а також вартості панельного генетичного тестування методом NGS за цінами 3 лабораторій міста Києва станом на цей же час, генетичне тестування є перспективним методом навіть в економічному аспекті. Особливо, якщо враховувати тенденції до реформування системи охорони здоров’я в Україні та приймати до уваги і порівняння варіанти програм скринінгу і ряду інших країн.

Таблиця 3. Вартість панельного генетичного тестування методом NGS у трьох українських лабораторіях, станом на червень 2023 року.

№ лабораторії	**К-ть досліджуваних генів у панелі**	**Вартість дослідження, грн**
1	32	12900
	31	14900
	2	11500
2	4	10800
	37	13900
3	2	17500 (тимчасово не виконується)

Таблиця 4. Вартість мамографії, УЗД та МРТ грудних залоз з контрастом у 12 українських клініках, станом на червень 2023 року.

№ клініки	**Вартість мамографії обох грудних залоз в двох проекціях, грн**	**Вартість УЗД грудних залоз, грн**	**Вартість МРТ грудних залоз з контрастом, грн**
1	1130	700	6020
2	900	620	-
3	1365/1500 з томосинтезом	820	-
4	1280	600	-
5	-	600	-
6	990	590	5070
7	-	650	-
8	929	569	-
9	-	550	-
10	-	550	-

11	-	-	7500
12	1650 (акція -40%, до сплати 990)	1320	6800 (акція -5%, до сплати 6460)

Вартість генетичного тестування методом NGS в Києві різниться у різних лабораторіях та залежить від панелі (кількості та складу генів). Так, станом на червень 2023 року, вартість на панель 31-37 генів складала в середньому 13900±1000 грн, вартість на панель з 2-4 генів складала в середньому 11150±495 грн. Середня вартість усіх варіантів панелей становила 12800±1682 грн (Таблиця 3,5).

Оскільки генетичне тестування методом NGS на сьогодні в Україні доступне лише у приватних лабораторіях, доцільно порівнювати його вартість з іншими діагностичними методами для скринінгу РГЗ також лише у приватних клініках для отримання достовірних відносних показників. Вартість мамографії обох грудних залоз у двох проекціях за цінами 12 клінік міста Києва станом на червень 2023 року склала в середньому 1083,43±180,30 грн (до уваги приймалися найнижчі ціни із врахуванням акційних пропозицій серед 7 мереж клінік). Середня вартість УЗД грудних залоз склала 688,09±223,70 грн (до уваги приймалися найнижчі (неекспертні) ціни серед 11 мереж клінік). Середня вартість МРТ грудних залоз з контрастом склала 6262,50±1008,51 грн (до уваги приймалися найнижчі ціни із врахуванням акційних пропозицій серед 4 мереж клінік) (Таблиця 4,5).

Таблиця 5. Найнижча та середня вартість генетичного тестування, мамографії, УЗД та МРТ грудних залоз з контрастом у 12 українських клініках, станом на червень 2023 року.

Назва обстеження	Найнижча ціна, грн	Середня ціна, грн
Генетичне тестування методом NGS на спадкові мутації раку (широка панель)	12900	13900±1000
Генетичне тестування методом NGS на спадкові мутації раку (вузька панель)	10800	11150±495
Мамографія обох грудних залоз в двох проекціях	900	1083,43±180,30
УЗД грудних залоз	550	688,09±223,70
МРТ грудних залоз з контрастом	5070	6262,50±1008,51

Сучасні програми скринінгу РГЗ різняться у різних країнах, а рекомендації можуть відрізнятися навіть в межах однієї країни серед різних онкологічних асоціацій та товариств. Як відомо, основна причина відмінностей є різні рівні системи фінансування, економічної ефективності, оцінка користі і шкоди (від гіпердіагностики) скринінгу. Беззаперечна користь скринінгу РГЗ полягає у зниженні рівня смертності від РГЗ на 15-30% завдяки виявленню захворювання на ранньому етапі, а також зниження вартості лікування. Більшість країн Європи (Люксембург, Швейцарія, Норвегія, Нідерланди, Німеччина, Данія, Бельгія, Франція, Фінляндія, Італія, Іспанія), а також Австралія починають скринінг РГЗ з 50 років та

продовжують його кожні 2 роки до віку 70-75 років. У Великій Британії також починають скринінг у 50 років, однак його проводять кожні 3 роки. Канада починає скринінг також з 50 років, інтервал між обстеженнями може бути 2 або 3 роки. Австрія, Нова Зеландія починають скринінг у 45 років та проводять його кожні 2 роки. Японія та Ісландія проводять скринінг з 40 років також кожні 2 роки. Швеція також починає скринінг з 40 років, однак до віку 54 роки скринінг рекомендується кожні 18 місяців. У США, American Cancer Society рекомендують починати скринінг з 40-44 років за бажанням жінки, а з 45 років обов'язково щорічно до віку 54 роки. З 55 років жінка за бажанням може продовжувати скринінг щорічно або надалі проводити його кожні 2 роки до тих пір, поки вона має гарне здоров'я та очікувана тривалість життя складає щонайменше 10 років. Інше американське товариство American College of Radiology рекомендує усім жінкам проходити скринінг щорічно з 40 років [59].

Таким чином, найкоротша програма скринінгу передбачає від 7 мамографій впродовж життя жінки (у Великій Британії) до найдовшої в США (за рекомендаціями American College of Radiology) до близько 35. Середнє значення кількості мамографій впродовж життя однієї жінки, що рекомендовано відповідно до програм серед перелічених вище 21 країни, складає 12,71±5,78. Мода і медіана складають 10 досліджень. Уніфікований клінічний протокол, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 №396 «Рак молочної залози» передбачає скерування жінок на скринінг-мамографію кожні 2 роки у віці від 50 до 69 років. Тобто український протокол передбачає також близько 10 мамографій впродовж життя кожної жінки. Середня вартість 10 мамографій в Україні відповідно до вказаних вище підрахунків складає 10834,3 грн, що відповідає найнижчій вартості генетичного тестування методом NGS на вузьку панель генів (10800 грн). Однак, враховуючи той факт, що в Україні дозволено застосування міжнародних протоколів та рекомендацій, українські жінки можуть починати скринінг раніше та обстежуватися щорічно. Якщо взяти до уваги очікувану

тривалість життя жінок в Україні 78,3 (76,5-80,1) років на 2019 рік [106], то можна припустити, що за життя кожна жінка може мати до 14-38 мамографій (при обстеженні 1 раз на 1-2 роки, починаючи з 40-50 років). Середня вартість такого скринінгу вже складатиме від 15168,02 до 41170,34 грн.

Отже, вартість генетичного тестування, яке виконується один раз на все життя, є співставною з вартістю усіх (10-14+) мамографій, які виконуються впродовж життя жінки. Додавання генетичного скринінгу може підвищити його вартість за оцінками на 25-100%. Однак, слід зазначити ряд факторів щодо генетичного тестування:

1) Панельне генетичне тестування виконується щодо цілого ряду локалізацій, а не лише щодо ризику РГЗ;
2) Ми врахували лише вартість мамографічного скринінгу, однак для деяких категорій пацієнтів необхідним буде поєднання обстеження з іншими методами. Наприклад, для пацієнтів з високою мамографічною щільністю необхідним буде дообстеження методом УЗД, або навіть дороговартісним МРТ грудних залоз (вартість якого є майже половиною вартості панельного генетичного тестування методом NGS). Таким чином, середня пожиттєва вартість стандартного скринінгу може бути суттєво вищою за вартість генетичного тестування. При поєднанні мамографії та УЗД грудних залоз, вартість генетичного тестування вже буде нижчою за пожиттєву вартість такої програми скринінгу: лише 8 з необхідних мінімум 10 обстежень зможе покрити вартість генетичного тестування. А при додаванні МРТ до мамографії, вартість генетичного тестування взагалі зможе покрити лише до 2 таких обстеження (Таблиця 6).
3) Панельне генетичне тестування виконується не лише для самого пацієнта, але і для його родичів. Так, якщо обидва батьки отримали негативні результати тестування, немає необхідності проводити тестування їх дитині.

4) Панельне генетичне тестування може бути рекомендовано у вигляді опортуністичного скринінгу, тобто не для усіх жінок, а для вибраних груп високого ризику носійства спадкової мутації. Наприклад, для жінок з обтяженим персональним або сімейним анамнезом раку ряду локалізацій.
5) Вартість генетичного тестування суттєво знизилася з 2013 року та може знижуватися і у подальшому з урахуванням покращення технологій та створення нових лабораторій.
6) Стандартний скринінг РГЗ для жінок починається пізніше 40 років, у той час як генетичне тестування рекомендовано після 18 років, що надає важливу інформацію значно раніше та дає користь жінкам молодого віку (до 40 років).
7) Спадковий рак найчастіше виникає у пацієнтів працездатного віку, що завдає додаткових економічних збитків державі.
8) Раннє виявлення захворювання дозволяє зменшити обсяг лікування (є можливість уникнення хіміотерапії, збільшити кількість ОЗО тощо), що зменшує витрати на лікування, реабілітацію та соціалізацію пацієнта (витрати на екзопротези, спеціальну білизну тощо) [14,17].

Таблиця 6. Порівняльна характеристика вартості генетичного тестування та вартості скринінгових програм: кількість скринінгових обстежень, які можна було б пройти за вартість генетичного тестування.

	Генетичне тестування методом NGS на спадкові мутації раку (широка панель)		**Генетичне тестування методом NGS на спадкові мутації раку (вузька панель)**	
	К-ть за найнижчою ціною	**К-ть за середньою ціною**	**К-ть за найнижчою ціною**	**К-ть за середньою ціною**
Мамографія обох грудних залоз в двох проекціях	14,33	12,84	12	10,29
УЗД грудних залоз	23,46	20,2	19,64	16,2
МРТ грудних залоз з контрастом	2,54	2,22	2,13	1,78
Мамографія + УЗД грудних залоз	8,9	7,85	7,45	6,29
Мамографія + МРТ грудних залоз з контрастом	2,16	1,89	1,81	1,52
УЗД + МРТ грудних залоз з контрастом	2,3	2	1,92	1,6

Мамографія + УЗД + МРТ грудних залоз з контрастом	1,98	1,73	1,66	1,39

Враховуючи усі викладені вище фактори, для системи охорони здоров'я може бути економічно доцільно впровадити генетичне тестування у якості додаткового методу скринінгу, адже підвищення вартості скринінгу може бути меншим за зменшення розмірів витрат на лікування та втрат економіки держави. Подальші дослідження цього питання, створення пілотних проектів, влаштування опортуністичного генетичного скринінгу для жінок із обтяженим онкологічним персональним або сімейним анамнезом, оцінка вартості профілактичних хірургічних втручань у порівнянні з комплексним лікуванням раку, усе це дасть відповідь щодо ролі генетичного тестування у майбутньому. Однак перспективність даного методу в якості скринінгу є високою, що робить це питання питанням часу.

Враховуючи високу користь генетичного тестування навіть серед жінок загальної популяції (суттєвий показник виявлення мутацій помірного та високого ризику РГЗ), а також викладені вище фактори та підрахунки, можна говорити про економічну ефективність впровадження генетичного скринінгу. Генетичний скринінг може мати вагоме місце принаймні для жінок із обтяженим онкологічним сімейним анамнезом, для яких показник виявлення мутацій буде ще вищим. Усе це вказує на великі перспективи щодо застосування генетичного скринінгу у майбутньому. Уважне спостереження та превентивні заходи для жінок, у яких виявлено спадкову мутацію, можуть суттєво знизити ризик виникнення РГЗ (та інших локалізацій), або збільшити відсоток діагностування на ранніх стадіях захворювання, що покращує показники виживаності та зменшує витрати на лікування.

Преімплантаційне генетичне тестування, in vitro фертилізація. У цілому, жінки втрачають здатність зачати дитини у середньому у віці 41 рік.

Тобто жінки, які є носіями PVs генів спадкового РГЗ, зокрема BRCA1/2, і яким рекомендована PBSO після 40 років, в цілому не втрачають шанс на природну вагітність. Однак, якщо виконувати цю процедуру раніше (в 35 років), слід розглянути питання кріоконсервації ооцитів. Крім того, дуже часто з діагнозом спадкового РГЗ стикаються жінки у молодому віці, які мають у планах народження дитини. Час, який витрачається на комплексне лікування, у т.ч. на ад'юватну ендокринотерапію (для гормончутливих форм РГЗ) вимагає також обговорення питання кріоконсервації ооцитів перед початком лікування. Деякі дослідження показують, що носії BRCA1/2 мутацій мають знижений оваріальний резерв, а також, що мутації можуть знижувати оваріальну відповідь на стимуляцію, що також слід враховувати [60].

Ризик передачі мутації від матері до дитини складає 50%. Завдяки сучасним методам репродуктивної медицини, зокрема завдяки преімплантаційному генетичному тестуванню (Preimplantation genetic diagnostics, PGD), in vitro фертилізації (in vitro fertilization, IVF) є можливість зробити так, щоб дитина народилася здоровою, без мутації.

PGD може бути розглянута для носіїв PVs, зокрема, якщо ооцити хорошої якості були збережені в молодому віці. Мати, як і будь-яка людина, має 2 копії гена, які вона отримала одну від її матері, а іншу від батька. Біалельні мутації зустрічаються досить рідко (якщо обидва з батьків мали однакову мутацію), а отже у більшості випадків одна з копій є нормальною (виконує функцію), а інша може мати мутацію. Дитина отримує від матері її здорову копію гена, другу копію отримує від батька, і таким чином народжується без мутації та підвищених ризиків раку впродовж життя [60-61].

Навіть за відсутності збережених ооцитів у молодому віці IVF може бути проведена для носіїв PVs BRCA1/2: показано, що для таких пацієнтів немає зв'язку між оваріальною стимуляцією та ризиком РГЗ (HR: 0.79, 95% ДІ: 0.46-1.36). Не впливає також і вік (час) проведення IVF. Ембріони,

отримані після IVF, тестуються на наявність мутації, і лише ембріони без мутації переносяться в матку. Серед проведених циклів IVF/PGD у близько 24% випадків настає вагітність [62-63].

Обізнаність щодо IVF/PGD є низькою на сьогодні, незначна частка пацієнтів використовують цей метод. Пацієнтки повинні знати про такі можливості, тому під час консультацій, зокрема при призначенні генетичного тестування, важливо наголошувати про такі переваги сучасних технологій для членів родини та планування сім'ї [10,61,64].

Як альтернатива PGD є також варіант пренатальної діагностики (PND) з можливим перериванням вагітності (за наявності мутації). Однак пари, які обрали PGD або зачаття без тестування, здебільшого не розглядають цей варіант як прийнятний. Ті, хто обрав PND, своє рішення обґрунтовують природним зачаттям та високим шансом успішного зачаття, у той час як IFV/PGD вимагає оваріальної стимуляції, більшого часу з нижчим шансом на успіх. Морально-етична сторона питання вибору шляху зачаття вимагає ретельного обмірковування, адже цей вибір може мати вплив на усе життя [64].

Ендокринопрофілактика: тамоксифен та інгібітори ароматази. Для пацієнтів високого ризику РГЗ ЕП селективними модуляторами естрогенових рецепторів та інгібіторами ароматази знижує ризик РГЗ на 30-60%, особливо це стосується ER-позитивного захворювання. 5 років щоденного прийому 20 мг тамоксифену або 1 мг анастразолу знижує ризик щонайменше на 20 та 10 років відповідно. Тамоксифен є єдиним варіантом ЕП РГЗ у жінок пременопаузального віку. Для жінок постменопаузального віку вибір між тамоксифеном та інгібіторами ароматази має враховувати ризики побічних ефектів (тромбозу, раку ендометрію та остеопорозу). Наукових даних щодо зниження ризиків РГЗ у носіїв PVs досить мало, що робить актуальним дослідження у цьому напрямі. Однак, ЕП є впевненою опцією для тих пацієнтів, які не хочуть або відтерміновують профілактичну двосторонню мастектомію [10].

Оскільки пацієнти з PVs мають високий ризик спадкового РГЗ у пременопаузальному віці, важливим є прогнозування ефективності ЕП тамоксифеном. Відповідь на терапію тамоксифеном має високий ступінь індивідуальної варіабельності, причиною чого частково можуть бути відмінності в його метаболізмі. Тамоксифен значною мірою метаболізується системою цитохрому Р450 (CYP) у декілька первинних і вторинних метаболітів, деякі з яких виявляють більшу антиестрогенну дію на клітини РГЗ, ніж сам тамоксифен. Метаболізм тамоксифену здебільшого відбувається двома шляхами, 4-гідроксилюванням і N-деметилюванням, обидва з яких призводять до утворення потужного вторинного метаболіту, ендоксифену. Незважаючи на те, що 4-гідрокситамоксифен і ендоксифен мають подібну ефективність з точки зору антиестрогенної активності, концентрації ендоксифену в плазмі крові у тих, хто отримує терапію тамоксифеном, у середньому більш ніж у 10 разів вищі, ніж 4-гідрокситамоксифену з великою варіабельністю між пацієнтами. Додатково до інгібування ER, яке демонструє ендоксифен, він також таргетно діє на ERα (кодується геном ESR1) для протеасомної деградації та спричиняє зниження рівня білка ERα. Ось чому ендоксифен, ймовірно, є основним метаболітом, відповідальним за успіх лікування тамоксифеном. У зв’язку з цим вивчення гена CYP2D6 (серед багатьох генів, які беруть участь у складній мережі метаболізму тамоксифену) є актуальним питанням, оскільки він може відігравати основну роль у метаболізмі тамоксифену в організмі людини та, як наслідок, мати роль в прогнозуванні індивідуальної терапевтичної ефективності [65-66].

На сьогодні ще недостатньо досліджень того, як фенотип CYP2D6 може вплинути на віддалені результати терапії тамоксифеном. Роль CYP2D6 як предиктора ефективності тамоксифену обговорюється, кореляція між генотипом CYP2D6 і клінічним результатом все ще дискутується [67-69]. Мета-аналіз 22 досліджень (проведених у 2013 році) показав, що ВР смертності від усіх причин (>307 випадків у 4936 пацієнтів) для носіїв алеля зі зниженою функцією CYP2D6 становив 1,11 (95% ДІ: 0,94-1,31) порівняно з

особами з нормальною/посиленою функцією алелей CYP2D6 (зведений результат, включаючи смертність від усіх причин і сурогатні кінцеві точки для загальної виживаності (>307 подій у 6721 пацієнта), носії алелі зі зниженою функцією CYP2D6 мали ВР 1,27 (95% ДІ: 1,11-1,45)) [70]. Згідно з даними Консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) і останніми дослідженнями, існує різниця в активності CYP2D6 між біогеографічними групами (є етнічні відмінності в частотах варіантів CYP2D6), що означає, що він може бути хорошим прогностичним показником для одних груп і може не працювати для інших [71-74]. Це робить актуальним вивчення фенотипів гена CYP2D6 в українській популяції.

Для прикладу, дослідження, проведене в США, показало, що ризик мати неефективне лікування тамоксифеном становить близько 15%, оскільки за фенотипом CYP2D6 вони мали 2% класифіковані як знижений метаболізатор (PM), а 13% як помірний (помірно знижений) метаболізатор (IM), що є значно менше, ніж отримані дані для українського населення (див. розділ експериментальної частини дослідження). Однак вони також враховували рівень ендоксифену в крові для IM, NM та RM. Онкологам було рекомендовано розглянути можливість зміни терапії, якщо рівень ендоксифену був < 6 нг/мл (для IM, NM, RM) і для всіх PM. При цьому 18 % учасників дослідження було рекомендовано розглянути можливість зміни ендокринної терапії, що навіть перевищує 15 % [75]. Ще одне дослідження показує, що середній рівень ендоксифену на мг перорального тамоксифену серед CYP2D6 PM, IM, NM та UM становив 0,18 нг/мл, 0,38 нг/мл, 0,56 нг/мл і 0,67 нг/мл відповідно. Частота припинення тамоксифену через 6 місяців (через побічні ефекти) серед CYP2D6 PM, IM, NM та UM становила 25,7%, 23,6%, 28,6% і 44,4% відповідно [76]. Інше дослідження показало таку ж тенденцію в цих значеннях: 7,1%, 7,6%, 6,7% і 18,8% відповідно [77]. Середнє зменшення щільності при мамографії серед CYP2D6 PM, IM, NM та UM становило -0,8 см2, -4,5 см2, -4,1 см2 і -8,0 см2 відповідно [76]. Це

означає, що різні параметри можуть показати залежність функції CYP2D6 і клінічного результату для пацієнтів, які отримують тамоксифен, навіть включаючи мамографічну щільність [78]. Однак методологічні недоліки в основних рандомізованих контрольованих дослідженнях і постійне звернення до неправильних результатів у консенсусних твердженнях експертів можуть бути важливими факторами, які затримують впровадження фармакогенетики CYP2D6 у лікування тамоксифеном [79]. Потрібні подальші великі вибірки та довгострокові дослідження з визначенням концентрації ендоксифену в плазмі, оцінкою частоти рецидивів, безрецидивної та загальної виживаності у пацієнтів з гормоночутливим РГЗ з різним статусом CYP2D6. На даний момент тестування CYP2D6 може використовуватися як додатковий перспективний інструмент для клінічних онкологів, оскільки він може бути корисним та підходящим для його використання в окремих випадках. Тоді як подальші дослідження допоможуть нам визначити цільову популяцію, яка найбільш вірогідно отримає користь від фармакогенетики [80].

1.3. Хірургічна профілактика: білатеральна підшкірна мастектомія з реконструкцією імплантами, профілактична білатеральна сальпінгоофоректомія.

Профілактична БПМ знижує ризик РГЗ у носіїв BRCA1/2 мутацій на 90%. Це є найбільш ефективний метод профілактики РГЗ у носіїв BRCA1 та BRCA2 мутацій та має обговорюватися індивідуально з пацієнтом в контексті прийняття рішення. Також така тактика може розглядатися для пацієнтів з мутаціями інших генів із групи високого ризику: TP53, PTEN, STK11, CDH1 та PALB2. Для носіїв мутацій помірного ризику (зокрема, ATM) профілактична БПМ може обговорюватися у певних випадках із врахуванням сімейного анамнезу.

У хворих на РГЗ з мутаціями помірного ризику ОЗО з подальшою променевою терапією є безпечною альтернативою профілактичній БПМ (за винятком TP53 мутації), розширення обсягу операції має обговорюватися з пацієнтом з точки зору прогнозу, користі і ризиків, а також власних переконань пацієнта. Кількість досліджень щодо покращення виживаності після профілактичних операцій обмежена, однак за деякими з них є ефект при довготривалих періодах спостереження (Таблиця 7).

Профілактична білатеральна сальпінгоофоректомія (ПБСО) рекомендована для пацієнтів з мутаціями генів BRCA1/2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, а також генів синдрому Лінча (MLH1, MSH2, MSH6), може розглядатися також для носіїв PALB2 мутацій у постменопаузальному віці. Така операція дає зниження ризику раку яєчників на 80%-90%, і зменшення смертності від усіх причин на 77%. Продовжуються дебати щодо зниження ризику РГЗ, однак на сьогодні ця операція не показана з ціллю безпосередньо саме зниження ризику РГЗ [9-10].

Таблиця 7. Зниження захворюваності на РГЗ і смертності у пацієнтів з BRCA1/2 PVs після профілактичних хірургічних втручань [9]

Операція	**PVs**	**Зниження ризику РГЗ (здорові)**	**Здорові**		**Хворі на РГЗ**	
			Зниження смертності від усіх причин	**Зниження смертності від РГЗ**	**Зниження смертності від усіх причин**	**Зниження смертності від РГЗ**
ПБСО	BRCA ½	**45%** ВР, 0.552; 95% ДІ, 0.448–0.682	**65%** HR, 0.349; 95% ДІ, 0.190–0.639	73% HR, 0.27; 95% CI, 0.05–1.33	**57%** HR, 0.432; 95% ДІ, 0.318–0.588	66% HR, 0.337; 95% ДІ, 0.190–0.598
	BRCA1	53% ВР 0.47; 95% ДІ, 0.348–0.636	48% HR, 0.52; 95% ДІ, 0.24–1.14	70% HR, 0.30; 95% ДІ, 0.06–1.53	74% HR, 0.26; 95% ДІ, 0.13–0.52	73% HR, 0.27; 95% ДІ, 0.12–0.58
	BRCA2	53% ВР 0.468; 95% CI, 0.263–0.835	ND	ND	ND	ND
БПМ	BRCA1/2	**90%** ВР	77% HR,	71% HR, 0.29;	NA	NA

		0.114; 95% ДІ, 0.041–0.31	0.226; 95% ДІ, 0.05–1.016	95% ДІ, 0.03–2.61		
	BRCA1	87% ВР 0.134; 95% ДІ, 0.019–0.937	ND	ND	NA	NA
	BRCA2	82% ВР 0.183; 95% ДІ, 0.072–0.468	ND	ND	NA	NA
КПМ (пацієнти з одосторонн ім РГЗ)	BRCA1/2	**93%** RR 0.072; 95% ДІ, 0.035–0.148	NA	NA	49% HR, 0.512; 95% ДІ, 0.368–0.714	48% HR, 0.52; 95% ДІ, 0.29–0.93 за Metcalfe, 2014: для періоду спостереження 20 років

ПБСО + КПМ	BRCA1/2	ND	NA	NA	85.5% HR, 0.145; 95% ДІ, 0.065–0.324	ND

1.4. Профілактичне опромінення контрлатеральної грудної залози.

У хворих на спадковий BRCA1/2-асоційований РГЗ ризик виникнення повторного РГЗ при довготривалому періоді спостереження може перевищувати 50%. Наявність BRCA1/2 мутації підвищує ризик повторного як іпсілатерального, так і контрлатерального РГЗ. Більш суттєво та достовірно для усіх груп виявлено підвищення ризику саме контрлатерального РГЗ. Різниця ризику іпсілатерального РГЗ між носіями і не-носіями за Pierce LJ, 2006 була недостовірна при періоді спостереження 10 та 15 років: 12% і 24% для носіїв та 9% і 17% для не-носіїв, відповідно (HR, 1,37; p=0,19). Однак, при виключення з дослідження пацієнтів, яким була виконана профілактична білатеральна сальпінгоофореектомія, різниця виявилася достовірна (HR, 1,99; p=0,04), що робить монофактор статусу BRCA1/2 мутацій впливовим і для іпсілатерального РГЗ [81].

У хворих на РГЗ, носіїв мутацій генів BRCA1/2, яким була виконана органозберігаюча операція з подальшою променевою терапією, відмічається відносно співставний ризик виявлення нової пухлини у цій же залозі (іпсілатерального РГЗ) у порівнянні з пацієнтами без мутацій – близько 15% впродовж 10 років. Однак такий ризик є вищим щодо контрлатеральної ГЗ – 25-30% впродовж 10 років та понад 40% впродовж 15 років у носіїв , у порівнянні з 3% та 7% відповідно для не-носіїв. Профілактична білатеральна сальпінгоофореектомія та тамоксифен знижують ризики для обох ГЗ, і навіть із застосуванням цих методів лікування ризик повторного раку залишається достовірно вищим у контрлатеральній ГЗ, ніж з іпсілатерального боку. Тому, таку різницю ризиків пов’язують саме з променевою терапією з боку ураженої ГЗ. Таке спостереження дало поштовх дослідженню радіобіології BRCA1/2-асоційованого РГЗ [82].

Іонізуюче опромінення є відомим фактором ризику РГЗ у загальній популяції, причому факт опромінення в дитячому та підлітковому віці призводить до більших ризиків, порівняно з опроміненням у дорослому віці [19,83].

Жінки, які в молодому віці отримували променеву терапію грудної клітки з приводу лімфоми Ходжкіна, мають у 5-20 разів вищий ризик РГЗ в порівнянні з загальною популяцією та становить близько 30-40% впродовж 40 років після лікування. Деяка варіація ризику пояснюється віком на час опромінення, що молодший вік, то вищий ризик. Також, варіація ризику також може бути обумовлена генетичними факторами [84].

Дослідження Pijpe A показало підвищення ризику РГЗ у носіїв мутацій генів BRCA1/2, які отримали опромінення через діагностичні процедури в молодому віці (до 30 років). Така залежність була дозозалежною: для кумулятивних доз <0,0020 Гр, ≥0,0020-0,0065 Гр, ≥0,0066-0,0173 Гр, та ≥0,0174 Гр показники відношення ризиків (HR) були 1,63 (0,96 – 2,77), 1,78 (0,88 – 3,58), 1,75 (0,72 – 4,25) та 3,84 (1,67 – 8,79), відповідно. Аналіз різних діагностичних процедур у віці до 20 та до 30 років показав підвищення ризику при підвищенні кількості обстежень. Мамографія однієї грудної залози у 2 проекціях, що дає незначне променеве навантаження близько 4 мГр, у молодому віці може підвищити ризик РГЗ. Тому автори закликають уникати зайвих променевих обстежень та застосовувати МРТ грудних залоз у віці до 30 років для пацієнтів з BRCA1/2 PVs [83].

У іншому дослідженні Bernstein JL et al. вивчався вплив опромінення контрлатеральної ГЗ під час променевої терапії первинної (ураженої) грудної залози у хворих на BRCA1/2-асоційований РГЗ. При цьому контрлатеральна отримувала середню дозу 1,1 Гр (діапазон=0,02-6,2 Гр), що є значно більшою дозою, порівняно з кумулятивними дозами, отриманими під час мамографії, рентгенографії, флюороскопії, комп'ютерної томографії у попередньому дослідженні Pijpe A et al. Однак достовірної різниці щодо підвищення ризику контрлатерального раку у носіїв мутацій генів BRCA1/2 порівняно з не-носіями виявлено не було [85].

Оскільки гени BRCA1/2 беруть участь у репарації дволанцюгових розривів ДНК, цілком можливо, що пухлини пацієнтів з BRCA1/2 мутаціями можуть проявляти підвищену радіочутливість та, відповідно, піддаватися

кращому локорегіональному контролю після проведення променевої терапії. Одночасно, підвищена радіочутливість може проявлятися і в навколишніх здорових тканинах ГЗ, проявами реакції яких може бути у т.ч. радіоіндукований карциногенез. Припущення про те, що BRCA1/2-асоційований РГЗ може бути більш радіочутливим, ніж спорадичний, можуть обумовлені і тим, що рецидиви саме первинної пухлини в ділянці видаленого квадранта ГЗ зустрічаються рідше у носіїв BRCA1/2 мутацій, ніж серед хворих на спорадичний РГЗ [33,81].

Інформація на сьогодні є суперечливою та потребує подальшого вивчення. Можна припустити, що іонізуюче опромінення може як підвищувати, так і знижувати ризик РГЗ, в залежності від дози та обсягу опромінення. Дослідження даного питання дозволить навчитися використовувати променеві методи діагностики і лікування найбільш ефективно для того, щоб не зашкодити пацієнтам та покращити їх віддалені результати лікування [81-82]. Одним з таких необхідних досліджень, що проводиться, є дослідження Evron E et al. в Ізраїлі. У II фазі дослідження використання профілактичної променевої терапії контрлатеральної ГЗ у хворих на BRCA1/2-асоційований РГЗ авторами отримані досить переконливі результати: за період спостереження медіана 58 міс. виявлено суттєве зниження ризику контрлатерального РГЗ (p=0,011). Серед 81 пацієнтів, які не отримали додаткове опромінення контрлатеральної ГЗ, у 10 випадках виявлено контрлатеральний РГЗ з медіаною часу виникнення 32 місяці. Серед 81 пацієнтів, які мали окрім основного лікування додатково променеву терапію 50 Гр (2 Гр / фракція) або 42,4 Гр (2,65 Гр / фракція) на контрлатеральну ГЗ, лише у 2 випадках виявлено контрлатеральний РГЗ та з пізнішим часом виникнення – 80 та 105 міс. Автори припускають, що такий результат може бути обумовлений тим, що променева терапія видаляла мікроскопічні пухлини, які вже існували в ГЗ. Однак, якщо це так, і променева терапія не мала захисного впливу від наступних нових злоякісних перетворень, можливо, що при тривалішому спостереженні більше нових

пухлин будуть розвиватися. За цими пацієнтами планується подальший ретельний нагляд та спостереження. Чи дійсно профілактична контрлатеральна променева терапія зможе застосовуватися у майбутньому як безпечна опція для носіїв мутацій генів BRCA1/2 має показати III фаза дослідження [82].

Важливо також відзначити, що не для всіх мутацій променева терапія є опцією. Так, променева терапія протипоказана при TP53 мутаціях, з будь-якою метою (як профілактичною, так і терапевтичною). Тому пацієнтам, які є носіями TP53 патогенних мутацій, доцільним є виконання мастектомії, а не органозберігаючої операції, з метою уникнення необхідності подальшого опромінення [86].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 187 пацієнтів, з них 160 хворих на РГЗ жінок, які мали принаймні з один з факторів ризику спадковості захворювання відповідно до критеріїв, визначених в рекомендаціях NCCN версії 2.2019 [87], основними з яких є:

1) РГЗ, діагностований у віці до 50 років;
2) Тричі-негативний РГЗ (TNBC), діагностований у віці до 60 років;
3) Єврейське походження (євреї Ашкеназі);
4) ПМЗН (первинно-множинний РГЗ та рак яєчників: синхронний або метахронний, білатеральний або іпсілатеральний, мультицентричний та мультифокальний) [11-12];
5) РГЗ, діагностований у будь-якому віці при наявності обтяженого сімейного анамнезу (за РГЗ до 50 років, або раком яєчників, або РГЗ у чоловіків, або раком підшлункової залози, або раком простати (≥7 по шкалі Глісона або метастатичний), або при наявності 2 і більше близьких родичів з РГЗ).

Більшість пацієнтів мали більше одного фактора ризику спадковості захворювання, їх частота представлена в Таблиці 8.

Таблиця 8. Частота факторів ризику спадковості захворювання.

	Усі	**PVs**	**VUS**	**Без мутації**
Молодий вік, %	83,75	97,83	80,77	77,27
Євреї Ашкеназі, %	9,38	13,04	7,69	7,95
Обтяжений сімейний анамнез за РГЗ / раком яєчників, %	40,63	52,17	38,46	35,23
Обтяжений сімейний анамнез за іншими локалізаціями раку, %	58,75	56,52	61,54	59,09
ПМЗН, %	18,13	21,74	23,08	14,77
TNBC, %	22,50	43,48	19,23	12,50

За результатами побудованої пробіт-моделі з включенням вказаних в Таблиці 8 шести факторів встановлено, що модель невипадково (p=0,0003) описує наступні фактори впливу: TNBC, p=0,002; вік (коваріанта), p=0,0038; обтяжений сімейний анамнез за РГЗ / раком яєчників, p=0,0401. TNBC має найбільший вплив: якщо пацієнт має такий підтип пухлини, то підвищуються імовірність знайти мутацію на 0,077543 (або на 7,75 п.п.). Другий за впливовістю є вік: чим молодше – тим більше імовірність виявити мутацію; з віком імовірність виявити мутацію знижується на 0,5825 (або 58,25 п.п.). Третій за впливовістю фактор – це обтяжений сімейний анамнез за РГЗ / раком яєчників: якщо цей фактор присутній, то підвищуються імовірність знайти мутацію на 0,075006 (або на 7,5 п.п.). Модель правильно класифікує 61,25% випадків мутацій, проте краще розпізнає випадки без мутацій (75,00%), Таблиця 9.

Таблиця 9. Пробіт-модель впливу факторів ризику спадковості РГЗ.

	Оцінка	**Стандартна похибка**	**t(153) ступені свободи**	**-95 % ДІ**	**+95 % ДІ**	**p**	**Граничний ефект**
B0 (вільний член рівняння пробіт-регресії)	0,76	0,51	1,49	-0,25	1,77	0,14	
Євреї Ашкеназі	0,23	0,37	0,60	-0,51	0,96	0,55	0,009
Обтяжений сімейний анамнез за РГЗ / раком яєчників	0,45	0,22	2,07	0,02	0,89	0,04	0,075 *
Обтяжений сімейний анамнез за іншими локалізаціями раку	0,20	0,22	0,89	-0,24	0,64	0,38	0,047

ПМЗН	0,34	0,28	1,19	-0,22	0,90	0,23	0,024
TNBC	0,84	0,27	3,15	0,31	1,36	0,002	0,078 *
Вік на час встановлення діагнозу (першого)	-0,03	0,01	-2,94	-0,06	-0,01	0,004	-0,582 *

* – достовірні значення.

Додатково було проведено підтвердження моделі за допомогою таблиць співзалежності. Встановлено, що у групі TNBC шанси виявити мутацію в 3,8 рази вище, ніж за умов її відсутності, p=0,00068. У групі до 50 років на час встановлення діагнозу (першого) шанси виявити мутацію в 3,2 рази вище, ніж в групі понад 50 років, p=0,01408. В групі з обтяженим сімейним анамнезом за РГЗ та раком яєчників шанси виявити мутацію в 1,75 рази вище (на рівні α=0,1), ніж за умов її відсутності, p=0,08604.

Ще 27 пацієнтів не мали діагнозу РГЗ, а мали інші діагнози (у т.ч. доброякісні новоутворення грудної залози, рак яєчників, матки, а також без патології), та були включені в етап дослідження з вивчення гену CYP2D6.

Усі 160 пацієнтів були консультовані в ДНП «Національний інститут раку», пройшли повне обстеження та отримали спеціальне лікування згідно стандартів у 2018-2023 роках. Стадії захворювання були 0-IIIC. Середній вік пацієнтів на час встановлення діагнозу (при первинно-множинному злоякісному новоутворенню (ПМЗН) – на час встановлення першого діагнозу) складав 42,2±9,35 років. Жоден з включених у дослідження пацієнтів не є родичем інших пацієнтів даного дослідження. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та пройшли генетичне тестування у сертифікованій комерційній лабораторії (США) методом ДНК-секвенування наступного покоління (NGS) на панель із 30 генів спадкового раку, що включає наступні гени: BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, MITF, BAP1, CDKN2A, CDK4, TP53, PTEN, STK11, CDH1, BMPR1A, SMAD4, GREM1, POLD1, POLE, PALB2, CHEK2,

ATM, NBN, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D. Матеріал, – що досліджувався, – слина. До уваги приймалися мутації, класифіковані як патогенні, ймовірно патогенні (PVs) та VUS (варіанти невизначеного значення, variant of uncertain significance). Пацієнти були розподілені на 3 групи за генетичним статусом: з наявністю патогенних (ймовірно патогенних) варіантів (PVs), варіантів невизначеного значення (VUS) або без мутацій, а також на 4 групи за видом проведеної операції: органозберігаюча (ОЗО), мастектомія за Мадденом (ММ), одностороння підшкірна мастектомія (ОПМ), білатеральна підшкірна мастектомія (БПМ). Усі види хірургічних втручань, що проводилися, широко використовуються в клінічній практиці, рекомендовані міжнародними онкологічними товариствами (NCCN, ESMO), що не створює додаткових ризиків для пацієнта, проведено оцінку обсягу обраного варіанту хірургічного лікування і його результатів [10,87].

Середній вік пацієнтів на час встановлення діагнозу (при ПМЗН – першого) складав 37,41±6,79 років для носіїв PVs, 44,69±9,9 років для носіїв VUS та 44,08±9,4 років для пацієнтів без мутацій. Пацієнти з PVs були на 7 років достовірно молодші як за носіїв VUS (p=0.00044), так і за пацієнтів без мутацій (p=0.000039). Достовірної різниці за віком між пацієнтами з VUS та без мутацій виявлено не було (p=0.773578). Розподіл за віком представлений в Таблиці 10, розподіли відрізняються невипадково (p=0,00257). З розподілу видно, що носії PVs більш молоді, практично у третини – 30,44% діагноз встановлюється у віці до 35 років включно.

Таблиця 10. Розподіл хворих за віком (за генетичним статусом).

	До 35 років	**36-45**	**Понад 45 років**	**Усі**
PVs	14	26	6	46
%	30,44%	56,52%	13,04%	100%
VUS	3	12	11	26

%	11,54%	46,15%	42,31%	100%
Без мутацій	15	32	41	88
%	17,05%	36,36%	46,59%	100%
Усі	32	70	58	160
%	20%	43,75%	36,25%	100%

Розподіл за стадіями представлений в Таблиці 11. Розподіл хворих за стадією в залежності від генетичного статусу: носії PVs мають вдвічі меншу частку I стадій при порівнянні з пацієнтами з VUS або без мутацій (p=0,0315), майже 86% хворих мають 2A/B стадія.

Таблиця 11. Розподіл хворих за стадіями (за генетичним статусом).

	PVs	**VUS**	**Без мутації**	**Усі**
0	0	0	2	2
%	0	0	2,35	1,29
I	6	6	23	35
%	13,64	23,08	27,06	22,58
IIA	20	8	22	50
%	45,45	30,77	25,88	32,26
IIB	18	10	24	52
%	40,91	38,46	28,24	33,55
IIIA-C	0	2	14	16
%	0	7,69	16,47	10,33

Розподіл по стадіях також відрізняється і за типом операції: переважна частка при ОЗО припадає на першу стадію (40,68%), при ММ і при підшкірних мастектоміях (ПМ) – на другу (36,67% IIA та 36,67% IIB при ММ, 39,39% IIA та 36,36% IIB при ПМ). При цьому на ММ припадає також

найбільша частка IIIA-C стадій (20%). Різниця по стадіях достовірна (p=0,00481), Таблиця 12.

Таблиця 12. Розподіл хворих за стадіями (за типом операції)

	0	**I**	**IIA**	**IIB**	**IIIA-C**	**Усі**
ОЗО	1	24	13	17	4	59
%	1,69%	40,68%	22,03%	28,81%	6,78%	
ММ	0	2	11	11	6	30
%	0,00%	6,67%	36,67%	36,67%	20,00%	
ПМ	1	9	26	24	6	66
%	1,52%	13,64%	39,39%	36,36%	9,09%	
Усі	2	35	50	52	16	155
%	1	24	13	17	4	

За молекулярним підтипом більшість пацієнтів мали люмінальний В тип (Lum B) - 39,1%, на другому місці були пацієнти люмінальним А типом (Lum A) – 26,92%, на третьому – тричі-негативний тип (TNBC) – 23,72%, на четвертому – Her2/neu-позитивний тип (HER2) – 10,26%. При цьому, пацієнти з PVs мали більшу частку TNBC (45,45%) та меншу частку Lum A (9,09%) і HER2 (4,55%) на відміну від пацієнтів без мутацій або з VUS, p=0,00129 (Таблиця 13).

Таблиця 13. Розподіл пацієнтів за молекулярним підтипом (за генетичним статусом).

	Усі	**PVs**	**VUS**	**Без мутації**
Lum A, %	26,92	9,09	34,62	33,72
Lum B, %	39,10	40,91	34,62	39,53
HER2, %	10,26	4,55	11,54	12,79
TNBC, %	23,72	45,45	19,23	13,95

Серед включених у дослідження 160 пацієнтів 100 мали також генетичне тестування на варіанти гену CYP2D6, що має роль при прогнозуванні ефективності ЕП тамоксифеном. Додатково, 27 пацієнтів, що не мали РГЗ, отримали тестування на CYP2D6 для порівняльної оцінки отриманих показників між пацієнтами в залежності від наявності або відсутності діагнозу РГЗ. Матеріал, – що досліджувався, – слина. Таким чином, було досліджено статус активності гена CYP2D6 у 127 пацієнтів. Середній вік пацієнтів на час встановлення діагнозу (при ПМЗН – на час встановлення першого діагнозу) складав 42,2±9,23 років. Кожен із них надав згоду на проведення генетичного тестування методом NGS на виявлення наявності або відсутності наступних алелей у гені CYP2D6: *2, *3, *4, *4N, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *14A, *14B, *15, *17, *19, *29, *35, *36, *41, *xN (дуплікація або мультиплікація), відсутність жодного з вказаних варіантів позначалася як *1. В залежності від наявності або відсутності вказаних варіантів алелей у гені CYP2D6 гомологічних хромосом визначався показник активності (AS, activity score) та, відповідно, фенотип – статус метаболізму. Загальний показник активності визначався як сума показників активності кожної алелі, де 0 – відсутність функції, 0,5 – знижена функція (0,25 для варіанта *10, оскільки даний варіант характеризується значно суттєвішим зниженням функції порівняно з усіма іншими варіантами), 1 – нормальна функція. В залежності від активності функції гена CYP2D6 пацієнтів можна умовно поділити на швидких та повільних метаболізаторів. Визначені фенотипи розподілили на 4 групи. Фенотипами нормального метаболізатору (1) визначалися випадки, де показник активності складав 1,5-2; помірного метаболізатору (2) – при AS=0,25-1; поганого метаболізатору (3) – при AS=0; надшвидкого метаболізатору при AS>2.

Ризик неефективності тамоксифену розраховувався лише на основі фенотипу CYP2D6 і рекомендацій Консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation

Consortium), і не враховував інші фактори, такі як концентрація ендоксифену в крові або інші негенетичні фактори [88].

Статистичний аналіз отриманих результатів тестування проводився в програмі Microsoft Excel, статистичним пакетом IBM SPSS Statistics Base v.22 та статистичним пакетом statsmodels для мови програмування Python 3. Використовувалися критерій Пірсона хі-квадрат (для таблиць співзалежності), точний критерій Фішера (двосторонній), якщо кількість суб'єктів менше за 5. Для віку використовувався Т-критерій Стьюдента і для підтвердження дисперсійний аналіз (критерій Фішера). Для оцінки показників якості життя та задоволеності використовувалися методи Вілкоксона, t-test та ANOVA. Для оцінки потенційної ефективності терапії тамоксифеном розглянули біномний розподіл, в якому за успіх прийнято ультрашвидку та нормальну функцію гена CYP2D6, задля перевірки скористалися одностороннім z-test-ом [89-94].

РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ СПАДКОВОГО РГЗ В УКРАЇНІ

Які мутації генів спадкового раку були виявлені? Серед 160 досліджених пацієнтів було виявлено 90 мутацій у 72 пацієнтів (45%). Серед них у 59 хворих (81,9%) виявлено одну мутацію, у 13 пацієнтів (18,1%) було виявлено більше однієї мутації. Перелік мутацій представлений у Таблиці 14.

Таблиця 14. Перелік виявлених мутацій.

№	Назва гена	Назва мутації	Кількість пацієнтів з мутацією		
1	BRCA1	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			26
		5382insC	12	24	
		300T>G	1		
		185delAG	1		
		Y1563X (c.4689C>G)	1		
		c.5251C>T	1		
		4635delG	1		
		c.1961del (BIC:2080delA)	1		
		c.1016dupA (BIC: 1135insA, 1129insA)	1		
		c.1510del (BIC: 1629delC)	1		
		c.4035del (BIC: 4153delA, 4154delA)	1		
		c.5266dupC	1		
		c.68-69del (p.Glu	1		

		23 Valfs Ter 17)			
		3889delAG	1		
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: c.5200T>A	1	2	
		VUS: c.3941A>T	1		
2	BRCA2	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			10
		886delGT	2	9	
		3036del4	1		
		c.8021dupA	1		
		c.5286 T>G	1		
		c.7721G>A (BIC:W2574X)	1		
		5909insA	1		
		c.7007G>A (BIC: R2336H, 7235G>A)	1		
		9325insA	1		
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: S2516C	1	1	
3	ATM	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			8
		c.4852C>T	1	3	
		c.9057_9058dup	1		
		c.1668_1669del;	1		
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: c.5890A>G	1	5	
		VUS: VUS	1		

		c.8988-13T>G			
		VUS: c.5651C>T	1		
		VUS: c.5890A>G	1		
		VUS: c.8495G>A	1		
4	CHEK2	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			12
		I157T	6	9	
		del exons 9-10	1		
		c.1100del	1		
		c.470T>C	1		
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: c.1427C>T	1	3	
		VUS: c.475T>C	1		
		VUS: c.592+3A>T	1		
5	STK11	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			1
		VUS: c.464+5G>A	1	1	
6	CDH1	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			1
		VUS: c.8C>G	1	1	
7	TP53	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			1
		VUS: c.893A>G	1	1	
8	PALB2	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			4
		c.1352T>A	1	2	
		c.509_510del	1		
		VUS мутації (варіанти невизначеного			

		значення)			
		VUS: c.1664A>G	1	2	
		VUS: c.3436C>G	1		
9	BRIP1	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			4
		c.2992_2993del	1	1	
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: c.1255 C>T	1	3	
		VUS: c.206-14T>A	1		
		VUS: c.488C>A	1		
10	PTEN	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			1
		VUS: c.901G>A	1	1	
11	NBN*	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			3
		VUS: c.2238C>A	1	3	
		VUS: duplication of exons 1-16 (whole gene) (trisomy 8)	1		
		VUS: c.547G>A	1		
12	RAD51D	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			2
		VUS: c.4G>C	1	2	
		VUS: c.412A>C	1		
13	RAD51C	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			1
		c.1018C>T	1	1	
14	MLH1	**VUS мутації (варіанти невизначеного**			2

		значення)			
		VUS: c.204C>G	1	2	
		VUS: c.1451A>G	1		
15	MSH6	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			2
		VUS: c.3961A>G	1	2	
		VUS: c.973C>G	1		
16	PMS2	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			2
		VUS: c.1673C>A	1	2	
		VUS: c.2012C>T	1		
17	MUTYH	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			1
		c.55C>T	1	1	
18	APC	**Патогенні та ймовірно патогенні мутації**			7
		I1307K (c.3920T>A)	1	1	
		VUS мутації (варіанти невизначеного значення)			
		VUS: c.4094G>A	2	6	
		VUS: c.6488A>G	1		
		VUS: c.160A>C	1		
		VUS: c.1589T>C	1		
		VUS: c.3468_3470dup	1		
19	CDKN2A	**VUS мутації (варіанти невизначеного значення)**			2
		VUS: c.295C>G (p16INK4a)	1	2	
		VUS: c.338 C>G	1		

		(p14ARF)			

Які варіанти зустрічалися одночасно у одного пацієнта? Найбільша кількість мутацій у однієї хворої була 4 (у двох пацієнтів): у першої була одна патогенна мутація 5382ins C гена BRCA1 та 3 VUS: BRCA2 (S2516C), RAD51D (c.412A>C), TP53 (c.893A>G); у другої було виявлено 4 VUS у двох генах: ATM (c.5890A>G та c.8495G>A) і NBN (c.2238C>A та дуплікація екзонів 1-16 (усього гена)). Одна хвора мала 3 мутації: 2 PVs генів ATM (c.1668_1669del) та CHEK2 (c.1100del), та 1 VUS гена MLH1 (c.204C>G). 9 хворих мали по дві мутації, зокрема одна мала 2 PVs генів BRCA1 (3889delAG) та CHEK2 (del exons 9-10), інша мала також 2 PVs генів CHEK2 (I157T) та BRCA2 (c.7007G>A, BIC: R2336H, 7235G>A), ще одна хвора мала патогенну мутацію гена CHEK2 (I157T) та ймовірно патогенну мутацію гена APC (I1307K), та ще одна мала патогенну мутацію гена MUTYH (c.55C>T) і ймовірно патогенну мутацію гена BRIP1 (c.2992_2993del), решта пацієнтів мали поєднання PVs з VUS, або два VUS.

Яка кількість PVs та VUS зустрічалася та який показник спадкового РГЗ отримано? Загалом патогенних або ймовірно патогенних мутацій було виявлено 51 у 46 хворих. VUS було виявлено 39 у 30 пацієнтів. Оскільки VUS за відсутності вираженого сімейного анамнезу трактуються як непатогенні, лише для 46 пацієнтів, що складає 28,8%, наявність спадкової мутації може мати клінічне значення. У однієї хворої, що мала мутацію c.2992_2993del гена BRIP1, не встановлено взаємозв'язок з підвищенням ризику РГЗ за результатами останніх досліджень, дана мутація пов'язана переважно з підвищенням ризику раку яєчників [10,38]. Мутація гена MUTYH (c.55C>T), що була виявлена у цієї ж пацієнтки, також класично не відноситься до PVs генів спадкового РГЗ. Тому на сьогодні виявлення даних мутацій може розглядатися як випадкова знахідка, що не матиме клінічного значення в процесі лікування даного випадку РГЗ. Отже, серед 160 пацієнтів 45 мали PVs, які підвищують ризик саме РГЗ, що складає 28,1% та є

показником спадкового РГЗ серед пацієнтів, що мають один або декілька факторів ризику спадковості захворювання відповідно до критерії NCCN.

Які варіанти є найбільш частими? Найбільш частою мутацією серед усіх інших була мутація 5382ins C гена BRCA1. Вона склала рівно половину (12 із 24) PVs гена BRCA1, а також майже чверть (23,5%) серед усіх виявлених PVs панелі генів. Інші мутації гена BRCA1 зустрічалися по 1 разу. На другому місці за частотою була мутація I157T гена CHEK2, яка зустрічалася 6 разів та склала 2/3 PVs цього гена (6 із 9). На третьому місці була мутація 886delGT гена BRCA2, яка була виявлена двічі, що складає 22,2% серед PVs даного гена (2 із 9). Решта PVs серед усіх досліджених генів зустрічалися по 1 разу.

Мутації яких генів є найбільш частими? Якщо враховувати VUS, серед найбільш частих варіантів в Україні зустрічаються мутації гена BRCA1, що є очікуваним (26 мутацій, що складає 28,9%). А от на другому місці згідно отриманих результатів є мутації гена CHEK2, а не BRCA2. І хоча PVs в обох генах виявлено однаково по 9, якщо враховувати VUS, то CHEK2 матиме більше випадків (12 проти 10 пацієнтів, що складає відповідно 13,3% та 11,1%). На четвертому місці є мутації гена ATM (8,9%), на п’ятому та шостому – генів PALB2 (4,4%) та BRIP1(4,4%), інші складали 28,9% (Рисунок 1). Якщо враховувати лише PVs (без врахування VUS), то послідовність буде така ж, однак з іншими відсотками частоти виникнення: BRCA1 (47,1%), CHEK2 (17,6%), BRCA2 (17,6%), ATM (5,9%), PALB2 (3,9%), BRIP1 (2,0%), інші складали 5,9% (Рисунок 2). Отже, мутації гена BRCA1 складають майже половину PVs.

Рисунок 1. Поширеність PVs.

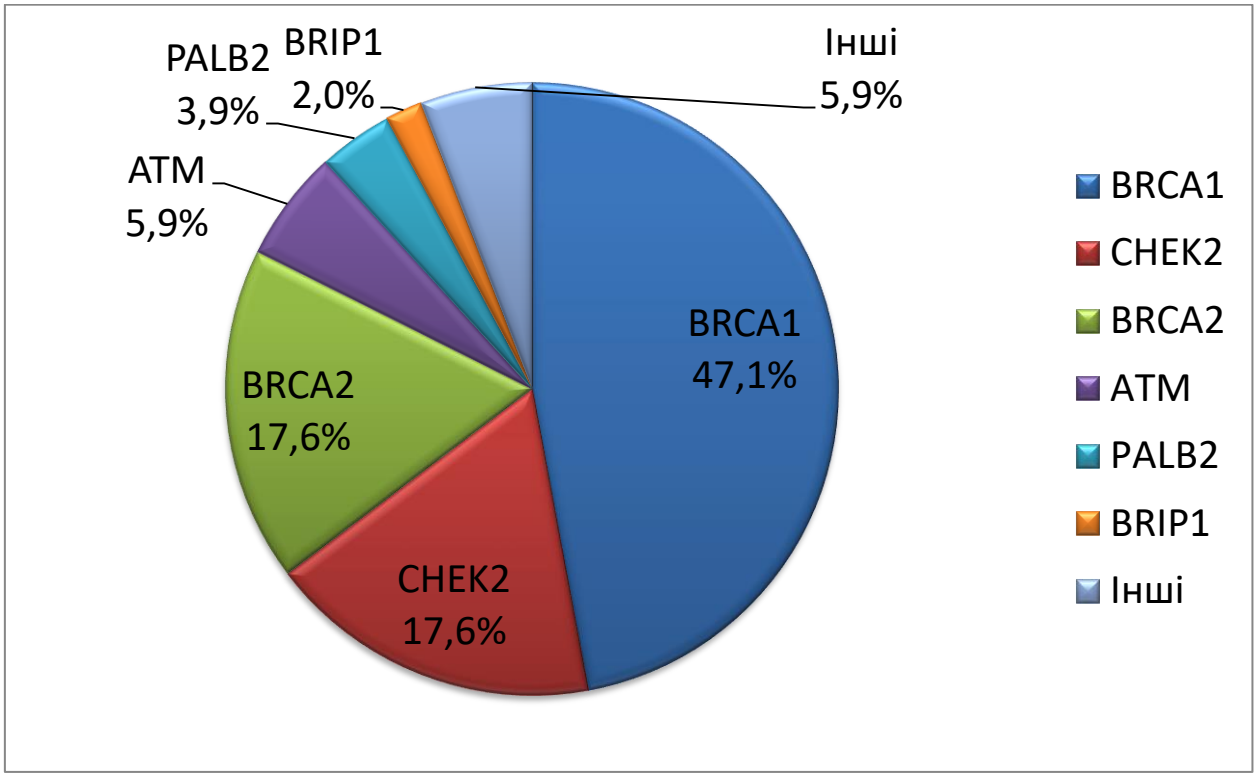
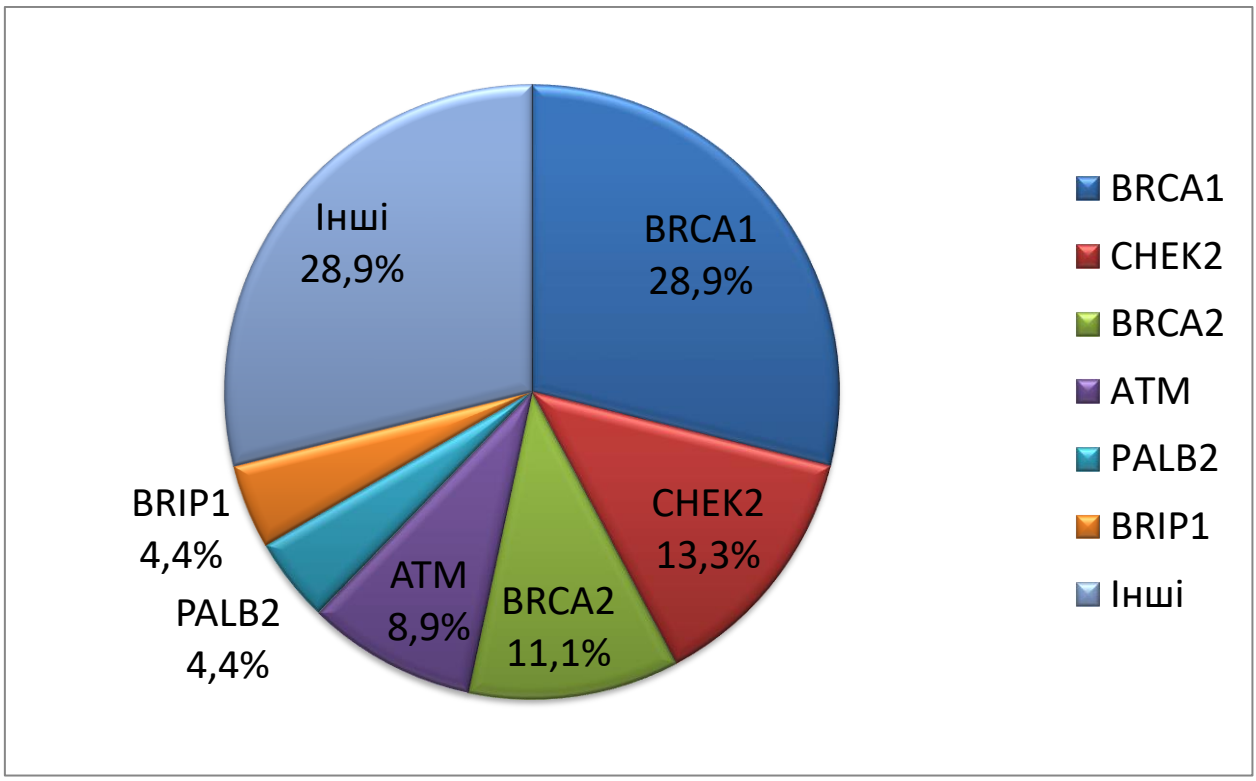


Рисунок 2. Поширеність варіантів із врахуванням VUS.



Які мутації серед генів групи високого ризику РГЗ були виявлені? Серед генів групи високого ризику нами було виявлено PVs лише трьох генів (BRCA1, BRCA2, PALB2) у 35 хворих, що склало 68,6%. Серед інших генів групи високого ризику було виявлено лише VUS (по одній в генах TP53, STK11, CDH1, PTEN). PVs в цих генах досить рідкісні, однак у нас був один клінічний випадок синдрому Li-Fraumeni. Жінка, на час огляду 27-річного віку, мала діагноз метахронного ПМЗН: саркома лівої великогомілкової кістки pT2N0M0 gr. IIB у віці 14 років, карцинома лівої грудної залози pT1c pN0M0 gr. I у віці 19 років, карцинома правої грудної залози pT1c pN0M0 gr. I у віці 27 років. У сімейному анамнезі: у мами, бабусі та тітки по одній лінії – РГЗ, у двох двоюрідних сестер – саркоми середостіння. Однак лабораторно синдром Li-Fraumeni підтверджений не був у зв'язку з відмовою пацієнтки від генетичного тестування на мутації гена TP53.

Які мутації серед генів групи помірного ризику РГЗ були виявлені? Серед генів групи помірного ризику PVs було виявлено також у трьох генах: CHEK2, ATM, RAD51C, що склало 25,5%. У решті випадків були виявлені VUS, або мутацій не виявлено взагалі. Окрім цього, як вже було сказано, як додаткові знахідки в рамках панельного тестування були виявлені PVs генів BRIP1, APC та MUTYH, для яких чітко не підтверджено взаємозв'язок з підвищенням ризику РГЗ, однак дослідження продовжуються і такий зв'язок може бути з часом встановлений. Показник PVs без чіткого взаємозв'язку з ризиком РГЗ склав 5,9%.

Який відсоток мутацій можна виявити ПЛР методом? Відомо, що в Україні генетичне тестування часто також проводиться ПЛР методом, що не так давно був навіть єдиним з доступних методів. Панель ПЛР тестування традиційно складається максимально з 7 мутацій гена BRCA1 (5382insC, 300T<G, 185delAG, 4153delA,2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) та 1 мутації гена BRCA2 (6174delT). Як видно з Таблиці 14, така панель зможе виявити мутації лише у 14 з досліджених пацієнтів, а саме у 12 пацієнтів мутацію 5382insC, у одного – 300T>G та у одного – 185delAG, що складає

31,1% (якщо враховувати лише PVs), або 19,4% (якщо брати до уваги і VUS). Очевидно, що такий відсоток є низьким, тим більше якщо враховувати, що 18,1% пацієнтів можуть мати більше однієї мутації. Покращити ПЛР панель можна додавши в неї найбільш часті з виявлених нами мутацій: так, якщо замість 6174delT мутації гена BRCA2 досліджувати 886delGT мутацію, а замість чотирьох нечастих мутацій гена BRCA1 досліджувати часті мутації гена CHEK2 (I157T та c.1100del), то відсоток виявлених мутацій збільшиться з 31,1% до 51,1% (або з 19,4% до 31,9%, якщо враховувати VUS мутації). Однак, очевидно, що наблизити цей показник до 100% не вдасться, що робить незамінним тестування методом ДНК-секвенування (NGS). Рідкісні мутації генів високого ризику (TP53, STK11, CDH1, PTEN), а також цілий ряд мутацій генів BRCA1/2 й інших (більш частих) генів можна визначати лише NGS-методом, а їх варто досліджувати усі з метою максимального виявлення пацієнтів у групі ризику [95].

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РГЗ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО СТАТУСУ

Серед включених у дослідження 160 пацієнтів відомий варіант операції був у 155-ти. Розподіл операцій був наступний (у випадках, коли у пацієнтки було декілька операцій, до уваги приймався обсяг першої): 59-м (38,1%) було виконано ОЗО, 30-м (19,4%) ММ (з них 8-ми з реконструкцією власними тканинами, комбінацією власними тканинами та імплантами або відтермінована двоетапна реконструкція експандером та імплантом), 22-м (14,2%) ОПМ (3-м з них без реконструкції, 4-м з видаленням соска), 44-м (28,4%) БПМ (1-й з них без реконструкції, 4-м з видаленням соска з одного боку). Розподіл обраних варіантів операцій в залежності від генетичного статусу представлений в Таблиці 15. Встановлено, що результат генетичного тестування достовірно впливає на вибір обсягу хірургічного лікування: при наявності PVs пацієнти частіше обирають БПМ (56,82%), за відсутності мутацій або за наявності VUS частіше обирають ОЗО (45,88% та 46,15% відповідно), p=0.00002. Встановлено, що виявлення будь-якої мутації (PVs+VUS) підвищує імовірність вибору мастектомії у 2,1 рази. При цьому, частіше обирають БПМ (44,29%), за відсутності мутацій частіше обирають ОЗО (45,88%), розбіжності невипадкові, p=0.0001.3. Встановлено, що виявлення PVs підвищує імовірність вибору мастектомії в 3,8 разів. При цьому, частіше обирають БПМ (56,82%), а у випадку відсутності мутації чи наявності VUS частіше обирають ОЗО (45,95%), p=0,00001.

Таблиця 15. Розподіл обраних варіантів операцій в залежності від генетичного статусу

	ОЗО	**ММ**	**ОПМ**	**БПМ**	**Всього**
Без мутації	39	15	18	13	85
%	45,88	17,65	21,18	15,29	
PVs	8	8	3	25	44
%	18,18	18,18	6,82	56,82	
VUS	12	7	1	6	26
%	46,15	26,92	3,85	23,08	
Всього	59	30	22	44	155

Важливість результату генетичного тестування на вибір обсягу операції. Як наявність, так і відсутність мутації є однаково важливою інформацією для пацієнта. Було проведено опитування пацієнтів, які були включені у дослідження, наскільки важливим для них був результат генетичного тестування при виборі обсягу хірургічного лікування по шкалі від 0 до 10. Відповіді були отримані від 157 пацієнтів. Середня оцінка становила 8,6±2,6 бали. При цьому мода складала 10 балів (101 із 157 пацієнтів поставили найвищий бал). Таким чином, для 64,3% пацієнтів, що складали генетичне тестування, його результати були у найвищій мірі важливими при виборі обсягу хірургічного втручання. І лише 8 пацієнтів поставили оцінку нуль, тобто повністю неважливим даний тест був лише для 5,1% пацієнтів [96-97].

Серед факторів, що впливали на вибір обсягу операції, пацієнти найбільш часто називали бажання зменшити ризик рецидиву, бажання отримати найкращий естетичний результат та наявність або відсутність спадкової мутації (близько половини пацієнтів). При цьому для пацієнтів, у яких мутація була виявлена, фактор наявності PVs мав значення у виборі операції для більшої кількості пацієнтів (76%) у порівнянні з 42% при

виявленні VUS або при відсутності мутації, p=0,00051. Крім того, страх виникнення нового захворювання та необхідності повторного лікування для носіїв PVs також відмічався частіше (67%) порівняно з носіями VUS (34%) та пацієнтами без мутацій (27%), p=0,00003. Інші фактори, що зустрічалися у понад 50% носіїв PVs, включають також бажання зменшити ризик рецидиву та бажання отримати найкращий естетичний результат, як і для інших груп. Таким чином, результат генетичного тестування є вкрай важливим для більшості пацієнтів з факторами ризику спадковості РГЗ при виборі обсягу хірургічного лікування, а особливо – для пацієнтів, у яких виявлено PVs (Таблиця 16) [98-103].

Таблиця 16. Фактори, що впливали на вибір обсягу операції.

	Усі	**PVs**	**VUS**	**Без мутації**	**p**
Необхідність подальшої променевої терапії, %	3,73	4,35	3,85	3,41	0, 96341
Бажання зберегти груди, %	34,16	19,57	46,15	38,64	0, 03913
Бажання зменшити ризик рецидиву, %	57,14	54,35	73,08	54,55	0,21407
Бажання отримати найкращий естетичний результат, %	51,55	52,17	50,00	52,27	0,97832
Страх виникнення нового захворювання та необхідності повторного лікування, %	39,75	67,39	34,62	27,27	0,00003
Наявність або відсутність спадкової мутації, %	51,55	76,09	42,31	42,05	0,00051

Розміри пухлини, розміри грудних залоз, %	24,22	17,39	15,38	30,68	0,11908
Фінансова складова (вартість імплантів тощо), %	1,24	0,00	0,00	2,27	0,43669
Складність, тривалість операції та періоду реабілітації, %	5,59	6,52	3,85	5,68	0,89351
Інші, %	5,59	4,35	3,85	6,82	0,76631

Серед варіантів хірургічних втручань найбільш частою дилемою є вибір між ОЗО (у т.ч. після неоад'ювантної хіміотерапії та зменшення розмірів пухлини, що дає змогу виконати таку операцію значній кількості хворих) та БПМ у носіїв мутацій генів спадкового раку. У даному підрозділі дослідження основну увагу було приділено пацієнтам, яким було можливо виконати ОЗО, і частині з них така операція і була зроблена, а іншій частині обсяг операції було вирішено збільшити (у зв'язку з наявністю спадкової мутації) до БПМ з одномоментною реконструкцією імплантами.

Було проведено анкетування, запитання анкети стосувалися наступних напрямків: фізичного благополуччя, психологічного та соціального благополуччя, сексуального благополуччя, тривоги (неспокою) щодо раку, втоми, впливу на працездатність, задоволеності грудьми (естетичним результатом та рівнем комфорту) після різних варіантів хірургічного лікування, а також наслідків променевої терапії. Основним завданням дослідження було порівняти результати операцій за вказаними вище факторами у пацієнтів, яким була виконана ОЗО, та пацієнтів, яким було вирішено змінити обсяг операції на БПМ з одномоментною реконструкцією імплантами у зв'язку з наявністю спадкової мутації (Таблиця 17).

У даній роботі не було проведено порівняльну оцінку кількості випадків виникнення синхронного або метахронного раку у зв’язку з необхідністю довготривалого періоду спостереження для отримання достовірних результатів. Таким чином, доцільність виконання більшого обсягу операції у пацієнтів зі спадковими мутаціями у порівнянні зі стандартними оцінювалася лише за показниками задоволеності результатами та якості життя, наявністю ускладнень та необхідністю додаткових операцій, показниками місцевих рецидивів та віддалених метастазів, без врахування можливого зниження ризиків виявлення нових новоутворень (ПМЗН).

Фізичне благополуччя. Біль, дискомфорт, обмеженість рухів руками, відчуття напруженості, стягування, порушення чутливості, а також набряк (лімфедема) руки з боку операції та інші неприємні фізичні фактори у більшій чи меншій мірі можуть турбувати пацієнтів та завдавати їм труднощів у подальшому житті. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо фізичного благополуччя було отримано відповіді від 53 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 20,11±20,66. При цьому найкращий показник був 0 у дев’яти пацієнтів (не було погіршення фізичного самопочуття), найгірший склав 76 (суттєве погіршення фізичного самопочуття). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у фізичному самопочутті виявлено не було ($p>0,05$).

На запитання щодо наявності лімфедеми руки зі сторони операції відповіді отримано від 51 пацієнта: 60,78% ніколи не відмічали набряку руки, 27,45% іноді відмічають, а 11,77% постійно відмічають. Достовірної різниці у підгрупах не виявлено, $p>0,05$.

Таблиця 17. Результати опитування пацієнтів за BreastQ Score, частота ускладнень, кількість повторних операцій та задоволеність вибором обсягу операції після ОЗО та БПМ.

	Середнє значення		**p**
	ОЗО	**БПМ**	
Фізичне благополуччя, BreastQ score	24.81	27.76	>0.05
Психологічне благополуччя, BreastQ score	66.81	72.46	>0.05
Переживання, BreastQ score	43.53	46.32	>0.05
Втома, BreastQ score	66.53	61.29	>0.05
Працездатність, BreastQ score	59.31	50.8	>0.05
Сексуальне благополуччя, BreastQ score	50.82	57.9	>0.05
Задоволеність грудьми, BreastQ score	59.9	62.38	>0.05
Задоволеність грудьми після підшкірної мастектомії, BreastQ score	NA	57.04	
Задоволеність грудьми після ОЗО, BreastQ score	60.09	NA	
Кількість додаткових операцій	0.3	0.68	<0.05

Частота, %			
Ускладнення (післяопераційні), %	3,39	29,55	<0.05
Задоволені своїм вибором обсягу операції, %	76,19	84	>0.05

Психологічно-соціальне благополуччя. Психологічний комфорт та впевненість у собі при порівнянні себе з іншими жінками можуть знижуватися внаслідок перенесеного лікування. Жінки можуть почувати себе менш привабливими, не рівноцінними іншим, менш жіночними, емоційно пригніченими тощо. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо психологічно-соціального благополуччя було отримано відповіді від 63 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 67,29±19,7. При цьому найкращий показник був 100 у п’ятьох пацієнток (не було погіршення психологічно-соціального самопочуття), найгірший склав 0 у двох пацієнток (суттєве погіршення психологічно-соціального самопочуття). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у психологічному самопочутті виявлено не було (p>0.05).

Сексуальне благополуччя. Зміни вигляду та чутливості грудей внаслідок лікування для багатьох жінок може впливати на їх сексуальне життя. Наскільки впевненими та сексуально привабливими вони себе почувають в одязі та роздягненими, наскільки задоволені якістю статевого життя, чи комфортно вони себе почувають під час сексуальної активності – усе це може зазнавати впливу. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо сексуального благополуччя було отримано відповіді від 49 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 53,08±20,98. При цьому найкращий показник був 100 у однієї пацієнтки (не було погіршення сексуального життя), найгірший склав 0 у однієї пацієнтки (суттєве

погіршення сексуального життя). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у сексуальному благополуччі виявлено не було (p>0.05).

Тривожність та неспокій щодо раку. Ризик продовження хвороби та необхідності знову починати лікування (внаслідок рецидиву, віддалених метастазів, виникнення первинно-множинного раку тощо) є ваговим фактором для багатьох пацієнтів при виборі обсягу лікування. Наявність у них факторів високого ризику, таких як мутації генів спадкового раку, часто підштовхує їх до вибору більшого обсягу операції. Та чи дійсно це знижує тривожність та допомагає легше забути про свій діагноз, це питання потребує вивчення. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо занепокоєності раком було отримано відповіді від 59 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 46,32±19,48. При цьому найвищий показник був 90 у однієї пацієнтки, якій була виконана БПМ (високий рівень занепокоєності), найнижчий склав 0 у однієї пацієнтки, якій була виконана ОЗО (повна відсутність занепокоєння). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у рівні тривожності виявлено не було (p>0.05).

Втома. Емоційна напруга, тяжкість і тривалість лікування можуть негативно впливати на жінок та втомлювати їх. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо втоми було отримано відповіді від 60 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 61,25±24,47. При цьому найкращий показник був 100 у чотирьох пацієнток (відсутність втоми), найгірший склав 0 у також чотирьох пацієнток (високий рівень втомленості). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у відчутті втоми виявлено не було (p>0.05).

Працездатність. Втомленість, постійна напруга та наслідки тяжкого лікування часто знижують працездатність хворих. Жінки частіше потребують допомоги зі своєю роботою, стикаються з труднощами, потребують більше

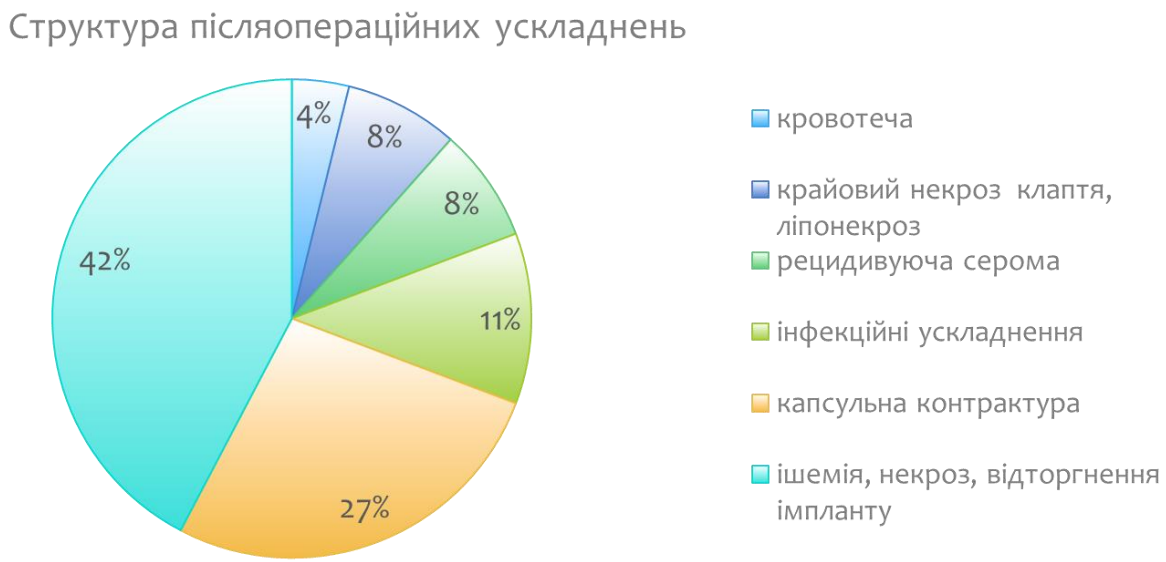
перерв, менше годин роботи, меншу складність та обсяги роботи, а інколи їм доводиться взагалі покинути роботу. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо впливу на працездатність було отримано відповіді від 57 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 52,63±30,6. При цьому найкращий показник був 100 у семи пацієнток (відсутність впливу на працездатність), найгірший склав 0 у також шести пацієнток (суттєве зниження працездатності, неможливість продовжувати роботу). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), достовірної різниці у працездатності виявлено не було ($p>0.05$).

Задоволеність грудьми. Від результатів хірургічного лікування напряму залежить вигляд грудних залоз, зокрема в одязі та без нього, як сидить одяг, наскільки комфортно сидить білизна тощо. На запитання анкети BREAST-Q VERSION 2.0 щодо задоволеності грудьми після операції було отримано відповіді від 59 пацієнтів. Середній отриманий показник (BREAST-Q score) склав 58,63±20,87. При цьому найкращий показник був 100 у чотирьох пацієнток (повна задоволеність грудьми), найгірший склав 0 у двох пацієнток (тотальна незадоволеність грудьми). При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), різниця була близькою до статистичної значимості ($p=0,08$). При опитуванні більшої кількості хворих різниця може бути доведена достовірно. Результат схиляється на користь ОЗО, де середній показник задоволеності склав 63,25 проти 55,0 у пацієнтів після БПМ, а медіана склала 64,0 та 58,0 відповідно. При проведенні анкетування окремими (за видами операції) опитувальниками BREAST-Q VERSION 2.0 щодо задоволеності грудьми, результати аналогічні: середня задоволеність грудьми після ПМ складає 57,42 бали (медіана 57), а після ОЗО 65,8 бали (медіана 59). Якщо взяти до уваги всіх пацієнток дослідження, які мали мастектомію та реконструкцію (одно- або двосторонню), було отримано аналогічний середній показник задоволеності грудьми BREAST-Q score — 56,71. При цьому найкращий

показник був 100 у однієї пацієнтки (повністю задоволена), найгірший склав 24 у двох пацієнток (незадоволені). При порівнянні рівня задоволеності грудьми після БПМ з реконструкцією за віком також статистичної значимості не виявлено, p=0,52370. Пацієнти, які мають імпланти, мали додаткове запитання щодо задоволеності ними за кількістю складок, які вони можуть бачити або відчувати. Отримані результати свідчать, що 71% задоволені (дуже або скоріше задоволені) виглядом імплантів та 67% задоволені їх відчуттям. Та, відповідно, 29% та 33% були незадоволені (дуже або скоріше).

Ускладнення. Ускладнення відмічалися у 23-х хворих зі 155, що складає 14,84% (Таблиця 18). Серед них були наступні (Рисунок 3): 1) ішемія, некроз, відторгнення імпланта (11 хворих); 2) капсулярна контрактура (7 хворих); 3) інфекційні ускладнення (3 хворих); 4) кровотечі (1 пацієнтка); 5) крайовий некроз клаптя, ліпонекроз (2 пацієнтки); 6) рецидивуюча серома (2 пацієнтки). Деякі пацієнти мали одночасно декілька видів ускладнень.

Рисунок 3. Ускладнення.



Найбільша кількість ускладнень була після операції в обсязі БПМ з реконструкцією імплантами – 13 випадків, тобто з 44-х виконаних таких операцій ускладнення були у 29,55% випадків. При ОПМ з реконструкцією імплантами (та 1 випадку комбінованої реконструкції) кількість ускладнень була 5, тобто з 22-х виконаних операцій такого обсягу ускладнення були у 22,73% випадків. При виконанні ОЗО ускладнень не було, за винятком одного випадку, при якому квадрантектомія була виконана з реконструкцією імплантом, що завершилася відторгненням імпланту, та ще одного випадку, коли у пацієнтки виник виражений набряк грудної залози, що може бути пов'язано з отриманням також променевої терапії. При виконанні ММ ускладнень також виявлено не було за винятком 3 випадків, коли виконувалася реконструкція. У двох пацієнток виник ліпонекроз та крайовий некроз клаптя, у однієї пацієнтки – відторгнення імпланту після відтермінованої двоетапної реконструкції експандером та імплантом. Також 1 пацієнтка відмітила грубий рубець (після ММ без реконструкції), що вимагає корекції. Таким чином, усі випадки хірургічних ускладнень, що відмічалися, були пов'язані з реконструкцією, і лише 1 випадок ускладнення виник після ОЗО, однак він може бути пов'язаний з наслідками променевої терапії. При порівнянні пацієнтів, яким була виконана ОЗО та БПМ (через наявність спадкової мутації), різниця у виникненні ускладнень була достовірною ($p<0.05$). Встановлено, що ОЗО забезпечують найнижчий рівень ускладнень (3,4%) на відміну від інших операцій ($p=0.00158$). Ризик виникнення ускладнень при БПМ у 8,7 разів вище, порівняно з ОЗО.

Таблиця 18. Частота ускладнень при різних варіантах операцій.

Тип операції	**ОЗО**	**ММ**	**ОПМ**	**БПМ**	**Всього**
Ускладнення	2	3	5	13	23
%	3,39	10,00	22,73	29,55	14,84

Встановлено, що за умови наявності ускладнень незадоволеність вибраним варіантом операції зростає в 2,9 рази, розбіжності невипадкові, p=0,03486 (Таблиця 19).

Таблиця 19. Незадоволеність обраним варіантом операції в залежності від наявності ускладнень

Ускладнення	**Немає**	**%**	**Є**	**%**
Незадоволені обраним варіантом операції	17	13,08	7	30,43
Задоволені обраним варіантом операції	113	86,92	16	69,57

Повторні (додаткові) операції. Більше ніж одна операція серед 155-ти пацієнтів виконувалася 37-ми (23,87%). Серед них додаткові операції були наступні: ліпофілінг, ре-ендопротезування, КПМ з реконструкцією імплантом, зупинка кровотечі, видалення імпланта, некректомія, симетризуюча мамопластика, реконструкція соска, а також відтермінована реконструкція грудних залоз. Найчастіше виконувалися 1-2 додаткові операції, найбільша кількість – 6 у однієї пацієнтки. Також п’ять пацієнток повідомили, що не мали додаткових операцій, однак їх потребують. Серед хворих (23), які мали ускладнення, повторних або додаткових операцій не було лише у двох пацієнток, ще чотири хворі не мали, однак потребують додаткової операції. Таким чином, 91,3% пацієнток з ускладненнями мали або потребували додаткових операцій. Встановлено невипадковість розбіжностей за наявністю повторних (додаткових операцій) серед досліджуваних груп, зокрема, найнижчу їх кількість при ОЗО (5,08%), p=0,00144 (Таблиця 20). При БПМ ризик повторних операцій зростає у близько 5 разів порівняно з ОЗО, p=0,00419.

Таблиця 20. Повторні (додаткові) операції.

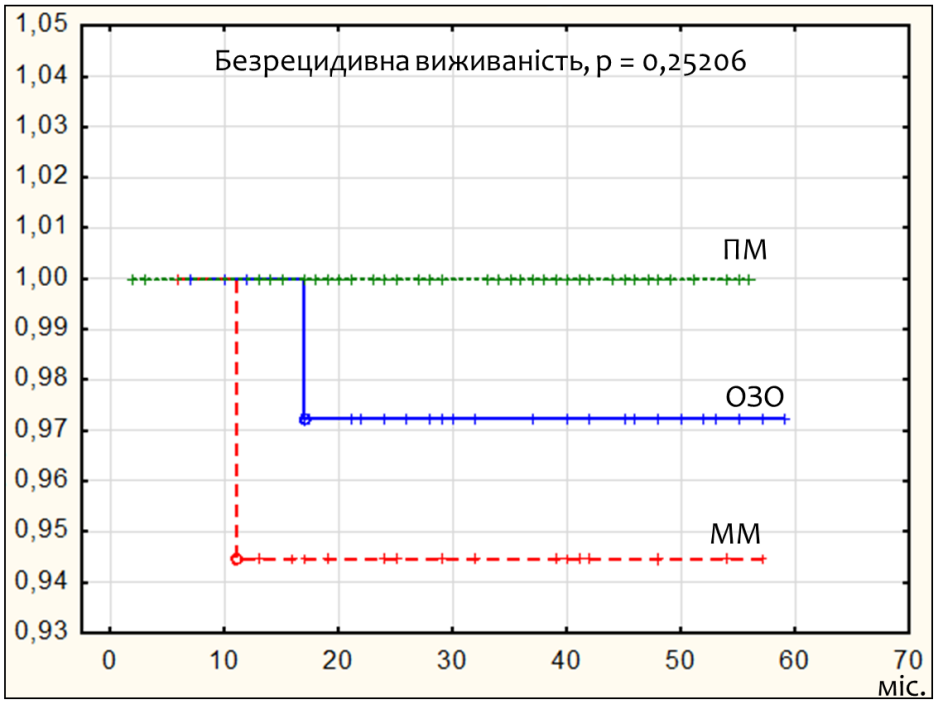
Тип операції	**ОЗО**	**ММ**	**ОПМ**	**БПМ**	**Всього**
Повторні (додаткові) операції	3	10	8	11	32
%	5,08	33,33	36,36	25	20,65

Задоволеність вибором обсягу операції. 84,31% пацієнтів були задоволені обраним варіантом хірургічного втручання та не хотіли б нічого змінити, якби було можливо повернути час назад. 15,69% були незадоволені своїм вибором. Серед них, ті, які обрали ОЗО, задоволених своїм вибором було 87,04%, а серед тих, які обрали БПМ (через наявність спадкової мутації), задоволені були 84,09%. Достовірної різниці між цими двома групами виявлено не було ($p>0,05$), що свідчить про те, що за будь-якого обраного варіанту операції кількість хворих, які б повторили свій вибір, буде однакова.

Рецидиви, віддалені метастази, безрецидивна виживаність. Встановлено, що ПМ забезпечують найнижчий ризик рецидиву (Таблиця 21). При порівнянні ПМ та ОЗО (з подальшою променевою терапією) ризик рецидиву після першої достовірно нижчий ($p=0,04696$). Навіть за умови, що переважна частка при ОЗО припадає на першу стадію (40,68%), а при ПМ – на другу (39,39% IIA та 36,36% IIB), як показано в Таблиці 11. При цьому, якщо включити ще ММ, то різниця буде ще більш значуща ($p=0,01831$). Це може бути обумовлено тим, що на ММ припадає найбільша частка IIIA-C стадій (20%), що може бути причиною вищого рівня рецидивів у цій групі. Встановлено, що розбіжності у групах за віддаленими метастазами випадкові

(Таблиця 22), p=0,81731. При періоді спостереження до 60 місяців показник безрецидивної виживаності серед пацієнтів, яким була виконана ОЗО, склав 21 місяць, тобто 97 %, не мали рецидивів впродовж 21 місяця, проте у пацієнтів з ПМ рецидивів не було впродовж всього періоду спостереження. Достовірної різниці у безрецидивній виживаності за типами операції не було виявлено, p = 0,25206 (Рисунок 4).

Рисунок 4. Безрецидивна виживаність.



Таблиця 21. Показники місцевих рецидивів в залежності від типу операції.

Тип операції	**Рецидиви**	
ОЗО	4	4
%	6,78%	6,78%
ММ	4	4 4,17%
%	13,33%	
ОПМ	0 0%	
%		
БПМ		
%		
Всього	8	
%	5,16%	

Таблиця 22. Показники віддалених метастазів в залежності від типу операції.

Тип операції	**Віддалені метастази**	
ОЗО	3	3
%	5,08%	5,08%
ММ	1	5 5,21%
%	3,33%	
ОПМ	2	
%	9,09%	
БПМ	2	
%	4,55%	
Всього	8	
%	5,16%	

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ НА CYP2D6 У ПРОГНОЗУВАННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОКРИНОПРОФІЛАКТИКИ ТАМОКСИФЕНОМ

У досліджених 127 пацієнтів було виявлено 35 варіантів диплотипів гену CYP2D6: 13 диплотипів нормальних метаболізаторів (NM, normal metabolizer) – 37,14%, 14 помірних (IM, intermediate metabolizer) – 40%, 4 поганих (PM, poor metabolizer) – 11,43% та 4 надшвидких (UM, ultrarapid metabolizer) – 11,43%. Найбільш частими диплотипами були *1/*4 (IM) – 15,75%, *1/*1 (NM) – 14,96%, *1/*2 (NM) – 12,6%. Інші диплотипи зустрічалися у 0,79-5,51% випадків (Таблиця 23).

Таблиця 23. Поширеність диплотипів CYP2D6, їх показники активності та фенотип

№	Диплотип CYP2D6	N пац-в	%	AS I алелі	AS II алелі	AS (заг.)	Фенотип
1.	*1xN>2/*6	1	0,79	>3	0	>3	UM
2.	*1/*2x2	1	0,79	1	2	3	UM
3.	*2/*2x2	1	0,79	1	2	3	UM
4.	*2x2/*35	1	0,79	2	1	3	UM
5.	*1/*1	19	14,96	1	1	2	NM
6.	*1/*2	16	12,60	1	1	2	NM
7.	*1/*35	6	4,72	1	1	2	NM
8.	*2/*2	2	1,57	1	1	2	NM
9.	*2/*35	2	1,57	1	1	2	NM
10.	*2x2/*4	1	0,79	2	0	2	NM
11.	*35/*35	1	0,79	1	1	2	NM
12.	*1/*41	6	4,72	1	0,5	1,5	NM
13.	*1/*9	1	0,79	1	0,5	1,5	NM
14.	*2/*41	4	3,15	1	0,5	1,5	NM

15.	*2/*9	1	0,79	1	0,5	1,5	NM
16.	*35/*41	2	1,57	1	0,5	1,5	NM
17.	*9/*35	1	0,79	0,5	1	1,5	NM
18.	*1/*3	1	0,79	1	0	1	IM
19.	*1/*4	20	15,75	1	0	1	IM
20.	*1/*4x2	1	0,79	1	0	1	IM
21.	*1/*5	7	5,51	1	0	1	IM
22.	*2/*4	3	2,36	1	0	1	IM
23.	*2/*5	1	0,79	1	0	1	IM
24.	*3/*35	1	0,79	0	1	1	IM
25.	*41/*41	3	2,36	0,5	0,5	1	IM
26.	*5/*35	1	0,79	0	1	1	IM
27.	*4/*41	4	3,15	0	0,5	0,5	IM
28.	*4/*9	1	0,79	0	0,5	0,5	IM
29.	*4+*4N/*41	1	0,79	0	0,5	0,5	IM
30.	*4/*10	1	0,79	0	0,25	0,25	IM
31.	*6/*10	1	0,79	0	0,25	0,25	IM
32.	*3/*4	1	0,79	0	0	0	PM
33.	*4/*35	7	5,51	0	0	0	PM
34.	*4/*4	6	4,72	0	0	0	PM
35.	*4/*5	1	0,79	0	0	0	PM

Диплотипи були комбінацією 16 варіантів алелей гену CYP2D6. Найбільш частими були *4 – 17,14% (20,00% при врахуванні варіантів дуплікації – *4x2 та мультиплікації – *4+*4N), *35 – 14,29%, *41 – 10%, *2 (із урахуванням варіантів *2x2 та *2x3) – 10%, а також варіант *1 (відсутність досліджуваних алелей) – 17,14%. Інші алелі зустрічалися в 1,43-7,14% випадків. При порівнянні поширеності алелів в Україні та Європі (за даними CPIC) отримали наступні дані. Менш часто в Україні зустрічається алель *2

(нормальна функція), більш часто алель *35 (нормальна функція), та більш часто алелі *3,*5-10 (знижена функція), що в цілому може давати крин в бік більш частих алелей зниженої функції в Україні порівняно з Європою (Таблиця 24).

Таблиця 24. Поширеність алелів CYP2D6.

№	Алель CYP2D6	N пацієнтів	Поширеність, %		Поширеність в Європі (за даними CPIC), %
1.	*1	12	17,14		18,96
2.	*2	3	4,29	10,00	27,65
3.	*2x2	3	4,29		0,84
4.	*2x3	1	1,43		ND
5.	*3	4	5,71		1,59
6.	*4	12	17,14	20,00	18,54
7.	*4+*4N	1	1,43		0,66
8.	*4x2	1	1,43		
9.	*5	5	7,14		2,95
10.	*6	3	4,29		1,11
11.	*7	1	1,43		0,05
12.	*8	1	1,43		0,02
13.	*9	4	5,71		2,76
14.	*10	2	2,86		1,57
15.	*35	10	14,29		5,48
16.	*41	7	10,00		9,24
17.	Інші	0	0,00		8,58

В інших біогеографічних групах поширеність алелів також суттєво відрізняється: для прикладу за даними CPIC в американській групі поширеність варіанту *1 (нормальна функція) складає 51,11%, в Океанії – 72,51%. Таким чином, визначення активності гена CYP2D6 може бути більш актуальна для одних біогеографічних груп, і неактуальною для інших. Тому важливо визначити показники активності гена CYP2D6 в українській популяції окремо (Таблиця 25).

Таблиця 25. Поширеність показників активності та фенотипів гена CYP2D6

№	**Показник активності**	**N пацієнтів**	**Поширеність, %**
1.	≥3 (UM)	4	3,15
2.	2 (NM)	47	37,01
3.	1,5 (NM)	15	11,81
4.	1 (IM)	45	35,43
5.	0,5 (IM)	6	4,72
6.	0,25 (IM)	2	1,57
7.	0 (PM)	8	6,3
	Фенотип	**N пацієнтів**	**Поширеність, %**
1.	UM	4	3,15
2.	NM	62	48,82
3.	IM	53	41,73
4.	PM	8	6,3
1.	**UM+ NM**	**66**	**51,97%**
2.	**IM +PM**	**61**	**48,03%**

Серед досліджених 127 пацієнтів у 48,82% виявлено нормальну функцію гену (NM), у 41,73% функція гену помірно знижена (IM), у 6,3% суттєво знижена функція гену (PM), і у 3,15% функція гену прискорена (UM) (Таблиця 25).

Відповідно до рекомендацій CPIC, при наявності нормальної та прискореної функції гена CYP2D6 (NM, UM) доцільно використовувати стандартне дозування тамоксифену (20 мг/добу), оскільки терапевтична концентрація активних метаболітів в плазмі крові буде досягнута (варіанти прискореної функції гену (UM) можуть підвищити рівень концентрації активних метаболітів, однак це не призводить до появи побічних ефектів). При наявності помірно зниженої та суттєво зниженої функції гена CYP2D6 (IM, PM) – рекомендовано переглянути призначення, розглянути як альтернативу призначення інгібіторів ароматази для пацієнтів постменопаузального віку, або інгібіторів ароматази в поєднанні з оваріальною супресією для пацієнтів пременопаузального віку, або при їх протипоказанні підвищити дозу тамоксифену (до 40 мг/добу) [71, 88].

Таким чином, тільки половина (51,97%) серед досліджених пацієнтів при призначенні їм тамоксифену у стандартній дозі отримали б ефективне лікування, а для іншої половини пацієнтів (48,03%) таке лікування було б неефективне: концентрація активних метаболітів у плазмі крові була б знижена, що може підвищувати ризик рецидиву (Таблиця 25).

Примітка. *До серпня 2019 року CPIC вважали за необхідним показник активності AS=1 відносити до фенотипу нормального метаболізатору. У такому випадку серед досліджених 127 пацієнтів у 63,78% виявлено нормальну функцію гену (нормальний метаболізатор), у 26,77% функція гену помірно знижена (помірний метаболізатор), у 6,3% суттєво знижена функція гену (поганий метаболізатор), і у 3,15% функція гену прискорена – надшвидкий метаболізатор. Таким чином, 66,93% серед досліджених пацієнтів при призначенні їм тамоксифену у стандартній дозі отримали б ефективне лікування, однак у третини пацієнтів (33,07%) таке лікування*

було б неефективне. Через розбіжності в оцінці і трактуванні фенотипів з іншими дослідниками, зокрема Нідерландської робочої групи з фармакогенетики (DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group), з жовтня 2019 CPIC оновили рекомендації та постановили AS=1 відносити до фенотипу помірного метаболізатора [65,71].

Таблиця 26. Показники активності CYP2D6 та фенотипи за групами

Група пацієнтів	Підгрупа пацієнтів, середній вік на час встановлення діагнозу	К-ть хв-х	UM, %	NM, %	IM, %	PM, %	**UM+NM, %**	**IM+PM, %**	**P-value (one-sided z-test)**
Пацієнти без РГЗ	Усі, 38,56±9,84 (1)	27	3,70	55,56	29,63	11,11	59,26	40,74	0,8036
Хворі на РГЗ*	Усі, 43,23±8,84 (2)	100	3,00	47,00	45,00	5,00	50,00	50,00	
	Пременопаузального віку, 39,41±5,86 (3)	76	3,95	50,00	42,11	3,95	53,95	46,05	0,08
	Менопаузального віку, 55,33±4,84 (4)	24	0,00	37,50	54,17	8,33	37,50	62,50	
	ER+ (Lum A та B типу), 43,17±8,97 (5)	60	3,33	50,00	43,33	3,33	53,33	46,67	0,2398
	ER/PR–,	37	2,70	43,2	45,	8,1	45,9	54,0	

	43,41±9,03 (6)			4	95	1	5	5	
	ER+ (Lum A та B типу) пременопаузального віку, 39,30±5,68 (7)	46	4,35	52,17	43,48	0,00	56,52	43,48	0,1848
	ER+ (Lum A та B типу) менопаузального віку, 55,86±5,20 (8)	14	0,00	42,86	42,86	14,29	42,86	57,14	
	LumA типу, 45,75±7,14 (9)	28	0,00	53,57	42,86	3,57	53,57	46,43	0,5138
	LumB типу, 40,91±9,86 (10)	32	6,25	46,88	43,75	3,13	53,13	46,88	
	Lum A типу пременопаузального віку, 42,05±5,12 (11)	19	0,00	63,16	36,84	0,00	63,16	36,84	0,0697
	Lum A типу менопаузального віку, 53,56±3,47 (12)	9	0,00	33,33	55,56	11,11	33,33	66,67	

	Lum B типу пременопаузального віку, 37,37±5,31 (13)	27	7,41	44,44	48,15	0,00	51,85	48,15	0,6313
	Lum B типу менопаузального віку, 60,00±5,52 (14)	5	0,00	60,00	20,00	20,00	60,00	40,00	
	ER/PR– пременопаузального віку, 39,26±6,33 (15)	27	3,70	48,15	37,04	11,11	51,85	48,15	0,1181
	ER/PR– менопаузального віку, 54,6±4,45 (16)	10	0,00	30,00	70,00	0,00	30,00	70,00	
Хворі на ПМЗН**	Усі, 45,50±10,53 (17)	10	0,00	50,00	30,00	20,00	50,00	50,00	>0,1

* – у 3 пацієнтів молекулярний статус пухлини невідомий

** – ПМЗН включали білатеральний РГЗ (6), РГЗ та рак яєчників (2), матки (1), кишечника (1)

Проведено порівняння показників активності гена CYP2D6 та фенотипів у різних групах та підгрупах пацієнтів з метою виявлення

закономірностей (Таблиця 26). Для стастичного аналізу не можливо було скористатися класичним двовибірковим t-test-ом, а ні методом Колмогорова-Смірнова, оскільки показники активності гена CYP2D6 (а отже і ступінь засвоюваності тамоксифену) приймають скінченну кількість значень. Проте, застосовуючи відомості стосовно впливу тамоксифену на організм (а саме дані про те, що терапевтична концентрація активних метаболітів в плазмі крові досягається при фенотипах UM та NM, а при фенотипах IM та PM вона може бути знижена), ми можемо бінаризувати обчислену величину, що дає змогу скористатися статистичними методами для аналізу біномних сукупностей.

У нашій моделі ми розглянули біномний розподіл, в якому за успіх прийнято ультрашвидку та нормальну функцію гена CYP2D6 (NM+UM, тобто достатній рівень засвоюваності тамоксифену та, відповідно, ефективне лікування). Задля перевірки скористалися одностороннім z-test-ом із рівнем значущості $\alpha = 0{,}1$.

Серед досліджених 127 пацієнтів 100 пацієнтів мали діагноз РГЗ та 27 пацієнтів мали інші діагнози (у т.ч. доброякісні новоутворення молочної залози, рак яєчників, матки, а також без патології). Достовірної різниці фенотипів між пацієнтами цих 2 груп не виявлено, $p>0{,}1$.

Група пацієнтів, що мали діагноз РГЗ, була досліджена більш детально та розподілена на декілька підгруп. При порівнянні підгруп хворих пременопаузального віку (53,95%) та хворих у менопаузі (37,5%) на час встановлення діагнозу РГЗ ($p=0{,}08$), а також при порівнянні підгруп із імуногістохімічним статусом пухлини Lum A пременопаузального (63,16%) та менопаузального (33,33%) віку, $p=0{,}0697$, було виявлено, що останні менш часто мають нормальні рівні функції гену CYP2D6 (UM та NM), отримано статистичну значимість результатів застосування одностороннього статистичного тесту. Варто зазначити, що у першому випадку нормальна апроксимація відповідає правилу трьох сігм, а у другому – ні. Для покращення достовірності показників моделі дослідження пацієнтів із

імуногістохімічним статусом пухлини Lum A потрібно дослідити принаймні 21-го хворого пацієнта старше п’ятдесяти років із цієї групи за умови, що збережеться та сама пропорція пацієнтів із ультрашвидкою та нормальною функцією гену CYP2D6. Таким чином ми приходимо до висновку, що із ймовірністю похибки першого роду 0,08 можемо відхилити гіпотезу H0 про те, що хворі на РГЗ жінки пременопаузального віку мають знижений метаболізм тамоксифену, ніж жінки, у яких діагноз РГЗ встановлено у менопаузальному віці.

При порівнянні підгруп пацієнтів з гормон-чутливим імуногістохімічним статусом пухлини – Lum A або Lum B типом (саме ці пацієнти потребуватимуть ендокринотерапії) з пацієнтами з негормон-чутливими пухлинами достовірної різниці між групами не виявлено, $p>0,1$.

Ретельніше було досліджено підгрупу пацієнтів з гормон-чутливим імуногістохімічним статусом пухлини. При порівнянні даних пацієнтів за віком достовірної різниці між групами не виявлено, $p>0,1$**.** Враховуючи те, що золотим стандартом ендокринотерапії хворих пременопаузального віку є тамоксифен, показник 43,48% IM та PM є високим, тобто майже половина пацієнтів, які отримують або будуть отримувати ендокринотерапію, можуть потребувати корекції призначеного лікування.

При порівнянні підгруп пацієнтів з пухлинами Lum A типу та Lum B типу достовірної різниці функції гену CYP2D6 між підгрупами не виявлено, $p>0,1$.

У пацієнтів з пухлинами Lum B типу, а також пацієнтів з естроген- та прогестерон-нечутливим статусом пухлини достовірної різниці за віком не виявлено, $p>0,1$.

Також окремо було досліджено групу пацієнтів з первинно-множинним захворюванням, зокрема білатеральним РГЗ, РГЗ та яєчників, матки, кишечника. Отриманий результат (50% пацієнтів з фенотипами IM та PM) достовірно не відрізняється від інших груп, $p>0,1$ (Таблиця 26).

Таблиця 27. Показники активності гена CYP2D6 та фенотипів в залежності від наявності мутацій генів спадкового раку

Група пацієнтів	Середній вік на час встановлення діагнозу	К-ть хв-х	UM, %	NM, %	IM, %	PM, %	**UM+NM, %**	**IM+PM, %**	**P-value (one-sided z-test)**
Мутації не виявлено	43,78±8,87	77	2,60	51,95	41,56	3,90	54,55	45,45	>0,1
Мутації не виявлено або виявлено VUS	44,04±9,07	95	2,11	49,47	44,21	4,21	51,58	48,42	
PVs	36,81±7,48	32	6,25	46,88	34,38	12,50	53,13	46,88	
PVs та VUS	39,82±9,32	50	4,00	44,00	42,00	10,00	48,00	52,00	
VUS	47,07±19,64	18	0,00	38,89	55,56	5,56	38,89	61,11	
BRCA1/2	37,10±6,35	21	0,00	57,14	33,33	9,52	57,14	42,86	
Не BRCA1/2 PVs та	42,00±10,86	20	10,00	35,00	40,00	15,00	45,00	55,00	

VUS									
Не BRCA1/2 PVs	38,78±8,74	9	22,22	22,22	33,33	22,22	44,44	55,56	
Виявлено понад 1 мутацію (до 4)	41,33±10,82	9	0,00	33,33	66,67	0,00	33,33	66,67	
Хворі на РГЗ з PVs та/або VUS	41,15±8,93	41	2,44	43,90	43,90	9,76	46,34	53,66	
Хворі на РГЗ з PVs	38,41±7,43	29	3,45	44,83	41,38	10,34	48,28	51,72	
Хворі на РГЗ з PVs BRCA1/2	36,05±6,07	20	0,00	50,00	40,00	10,00	50,00	50,00	

Іншим етапом дослідження було порівняння активності гену CYP2D6 у групах пацієнтів в залежності від наявності різних варіантів мутацій генів спадкового раку (Таблиця 27). Статистично значимої різниці при порівнянні жодної з груп виявлено не було (p>0,1). Найбільше наблизилися до достовірної різниці пацієнти з групи, де було виявлено декілька (2-4) спадкових генних мутацій, у порівнянні з пацієнтами, у яких мутацій виявлено не було (p=0,1140). Таким чином, при дослідженні більшої вибірки пацієнтів зберігається імовірність виявлення взаємозв’язку між наявністю у хворих понад однієї спадкової мутації та більш частим зниженням функції

гена CYP2D6. У хворих з мутаціями генів BRCA1/2 найнижчий серед інших підгруп відсоток хворих зі зниженою функцією гену CYP2D6 – 42,86%, однак різниця недостовірна, p>0,1.

Генетичне тестування з визначенням функції гену CYP2D6 може стати корисним перед призначенням ендокринотерапії, зокрема тамоксифену. Приблизно половина пацієнтів, яким не призначено тестування на активність гену CYP2D6, потенційно можуть отримати недостатньо ефективне лікування препаратом тамоксифен. За результатами тестування для значної частини пацієнтів лікування може бути скореговане як за рахунок вибору альтернативних груп препаратів (інгібіторів ароматази), так і за рахунок підвищення дози тамоксифену. Більш актуальною дана проблема може бути для хворих на метастатичний рак грудної залози люмінального А типу, у яких діагноз встановлено в постменопуазальному віці, та яким призначено тамоксифен, оскільки близько 2/3 пацієнтів цієї групи мають знижену функцію гену CYP2D6 та, відповідно, такі пацієнти не отримують терапевтичної дози активних метаболітів тамоксифену в плазмі крові. Дослідження на великій вибірці із тривалим періодом спостереження, із дослідженням концентрації активних метаболітів тамоксифену в плазмі крові, із вивченням рівня рецедивування, безрецидивної та загальної виживаності у хворих на гормон-чутливий рак грудної залози з різним статусом CYP2D6 гену, що отримували лікування тамоксифеном, надасть більше інформації щодо важливості персоналізованого призначення ендокринотерапії у хворих на рак грудної залози та впровадження генетичного тестування на визначення функції гену CYP2D6 у стандарти діагностики та лікування у майбутньому.

РОЗДІЛ 6. ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИБОРУ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКІВ ДЛЯ НОСІЇВ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ СПАДКОВОГО РГЗ

Генетичне тестування набуло широкого використання в останні 10 років та є важливим для пацієнтів у багатьох аспектах, від вибору обсягу хірургічного лікування до особливостей подальшого спостереження, профілактичних заходів щодо зниження ризику нових новоутворень (ПМЗН), доцільності тестування дітей та інших родичів, доцільності проведення IVF/PGD тощо. Деякі пацієнти після завершення основного лікування за результатами генетичного тестування планують у майбутньому профілактичні хірургічні втручання у т.ч. й інших локалізацій, зокрема, ПБСО [104-105].

Важливо проводити генетичне тестування саме методом NGS, адже серед усіх виявлених PVs лише 3 з них зустрічалися більше одного разу: найбільш часта мутація серед усіх інших 5382ins C гена BRCA1, мутація I157T гена CHEK2 та мутація 886delGT гена BRCA2. Інші мутації зустрічалися по 1 разу, що не дозволяє створити достатню ПЛР панель. Таким чином, із врахуванням високої поширеності та варіабельності варіантів спадкового РГЗ генетичне тестування методом NGS рекомендоване усім пацієнтам з РГЗ з факторами ризику спадковості захворювання.

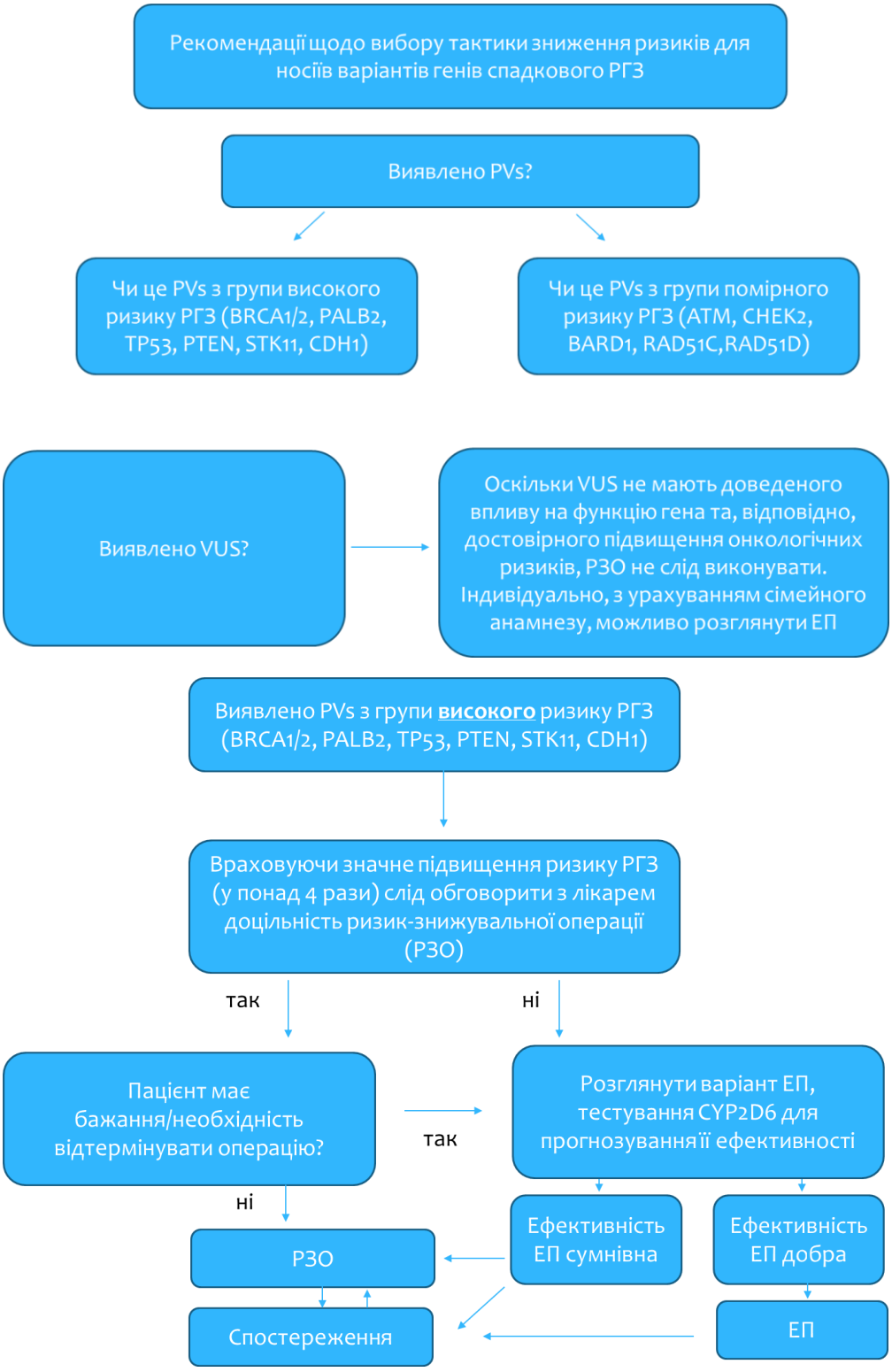
БПМ є найбільш ефективним способом зниження ризику РГЗ у носіїв мутації високого ризику РГЗ, забезпечує нижчий рівень рецидивів (зокрема, у порівнянні з ОЗО) та зниження ризику ПМЗН. ОЗО з подальшою променевою терапією є хорошою альтернативою цій операції у хворих на спадковий РГЗ, супроводжується меншим ризиком ускладнень та необхідності повторних операцій, співставною якістю життя та задоволеністю грудьми. Ретельний скринінг є вкрай важливим для тих пацієнтів, які обрали ОЗО, у той час як після профілактичної БПМ ретельний скринінг не є потрібний.

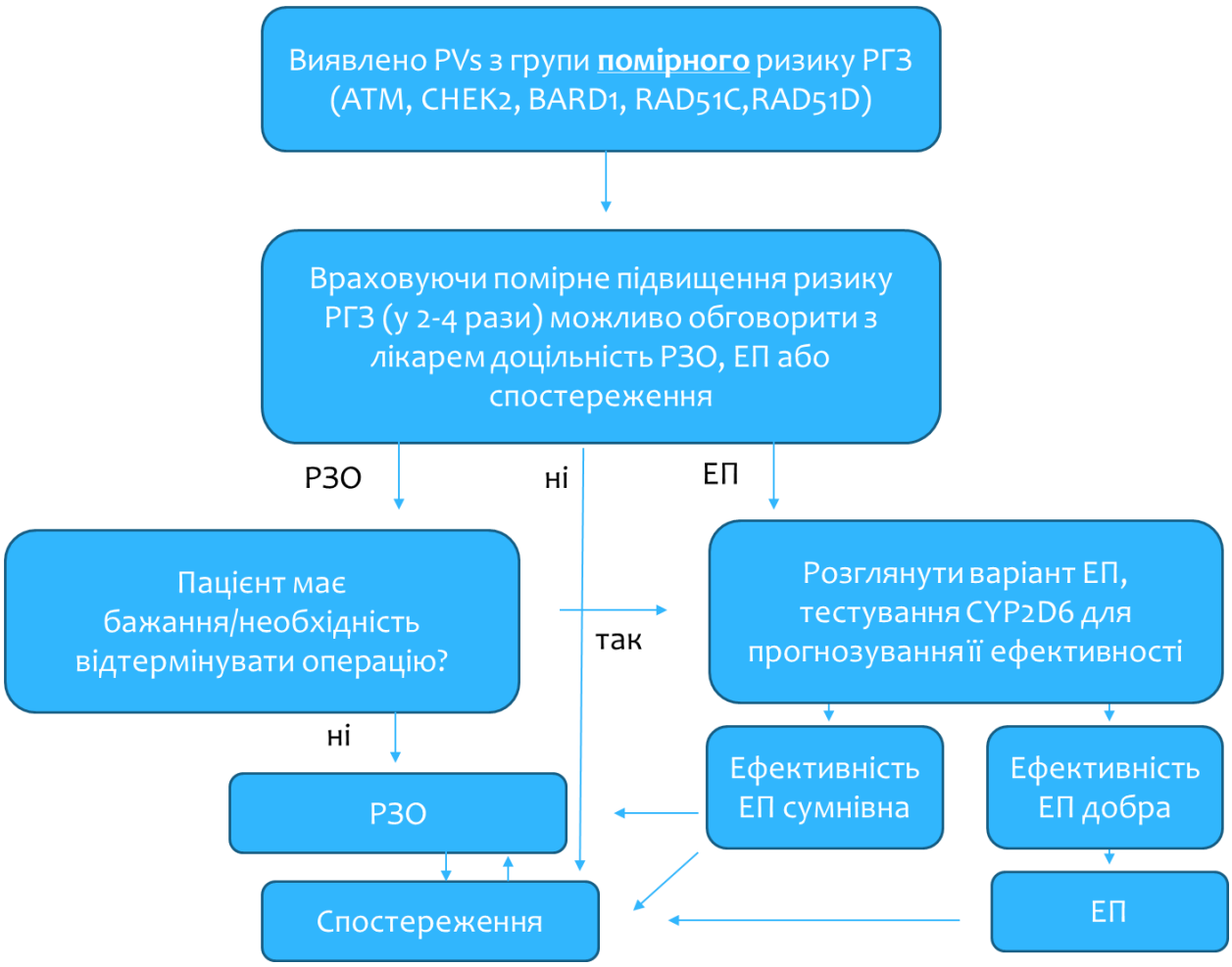
При відмові або відтермінуванні профілактичної хірургічної тактики для зниження ризику спадкового РГЗ можна застосовувати ЕП. Найчастіше використовується тамоксифен, адже ризики зростають у молодому віці. Тамоксифен є єдиним варіантом ЕП спадкового РГЗ у пременопаузальному віці. ЕП тамоксифеном є альтернативою хірургічній тактиці, зокрема при нормальній активності гена CYP2D6. Враховуючи встановлені високі показники фенотипу низького та помірного метаболізатору CYP2D6 в Україні, що може свідчити про знижену чутливість пацієнта до терапії тамоксифеном, рекомендовано генетичне тестування на CYP2D6 при виборі між ЕП та РЗО у здорових носіїв PVs спадкового РГЗ, а також для хворих на люмінальні типу РГЗ.

Обговорення РЗО вимагає оцінки індивідуальних ризиків пацієнта та уважного обмірковування із зважанням фактів як на користь, так і проти кожного з можливих варіантів. Зокрема, факти на користь РЗО: БПМ знижує ризик РГЗ на ~90%, є дослідження, яке вказує на зниження смертності від РГЗ після БПМ у BRCA1 носіїв при періоді спостереження 10 років. Для пацієнтів з діагностованим РГЗ слід враховувати, що КПМ знижує ризик контрлатерального РГЗ без доведеного впливу на виживаність. Крім того, встановлено, що ПМ забезпечують нижчий рівень рецидивів, порівняно з іншими операціями. Факти проти: ризик ускладнень при БПМ складає ~29,5%, що у 8,7 разів вище порівняно з ОЗО. Також зростає ризик необхідності повторних операцій. При виборі проведення РЗО, після операції доцільно виконати однократно МРТ грудних залоз: якщо кількість залишкової залозистої тканини незначна, доцільності подальшого скринінгу немає. Якщо БПМ неприйнятна, або ризик її проведення невиправданий, або є потреба відтермінувати операцію, можливо обговорити з лікарем доцільність ЕП тамоксифеном (в постменопаузі можливим є вибір інгібіторів ароматази) з тестуванням на CYP2D6 для прогнозування її ефективності. Для пацієнтів з діагностованим РГЗ ОЗО з подальшою променевою терапією є безпечною альтернативою РЗО (за винятком TP53 PVs). Слід обговорити з

лікарем персоналізовану тактику подальшого спостереження (скринінгу). Схематично рекомендації щодо вибору тактики зниження ризиків для носіїв варіантів генів спадкового РГЗ показані на Рисунку 5.

Рисунок 5. Схема-рекомендації вибору ризик-знижувальних заходів для носіїв мутацій спадкового РГЗ.





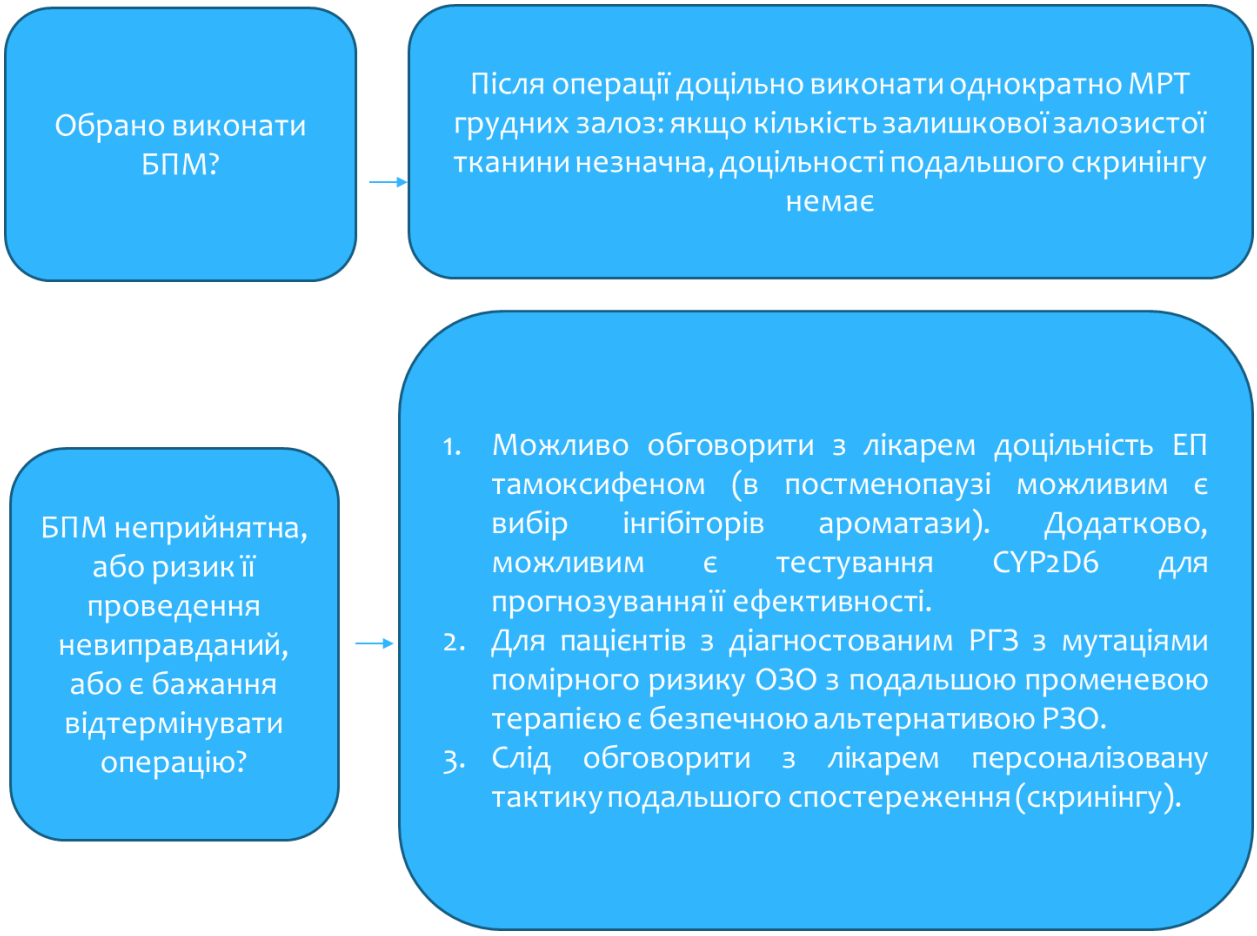
Обговорення РЗО вимагає оцінки індивідуальних ризиків пацієнта та уважного обмірковування.

Факти на користь РЗО:

1. БПМ знижує ризик РГЗ на ~90%. Є дослідження, яке вказує на зниження смертності від РГЗ після БПМ у BRCA1 носіїв при періоді спостереження 10 років.
2. Для пацієнтів з діагностованим РГЗ слід враховувати, що КПМ знижує ризик контрлатерального РГЗ без доведеного впливу на виживаність.
3. ПМ забезпечує нижчий рівень рецидиву, порівняно з ОЗО.

Факти проти:

Ризик ускладнень при БПМ складає ~29,5%, що у 8,7 разів вище порівняно з ОЗО. Також зростає ризик необхідності повторних операцій у 4,9 рази.


Обрано виконати БПМ?
Після операції доцільно виконати однократно МРТ грудних залоз: якщо кількість залишкової залозистої тканини незначна, доцільності подальшого скринінгу немає
БПМ неприйнятна, або ризик її проведення невиправданий, або є бажання відтермінувати операцію?
1. Можливо обговорити з лікарем доцільність ЕП тамоксифеном (в постменопаузі можливим є вибір інгібіторів ароматази). Додатково, можливим є тестування CYP2D6 для прогнозування її ефективності.
2. Для пацієнтів з діагностованим РГЗ з мутаціями помірного ризику ОЗО з подальшою променевою терапією є безпечною альтернативою РЗО.
3. Слід обговорити з лікарем персоналізовану тактику подальшого спостереження (скринінгу).

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих на РГЗ з факторами ризику спадковості за NCCN у 45% були виявлені мутації генів спадкового раку, з них 28,75% PVs та 18,75% VUS. У 28,1% встановлено діагноз спадкового РГЗ. Найбільш частими варіантами були варіанти генів BRCA1 (28,9%), CHEK2 (13,3%), BRCA2 (11,1%), ATM (8,9%).
2. При наявності PVs пацієнти частіше обирають БПМ (56,82%), за відсутності мутацій або за наявності VUS частіше обирають ОЗО (45,88% та 46,15% відповідно), p=0,00002. Встановлено, що виявлення PVs підвищує імовірність вибору мастектомії в 3,8 разів. Опитування показало, що для 64% пацієнтів результат генетичного тестування є у найвищій мірі важливим при виборі обсягу операції, і лише у 5,1% випадків цей результат не мав для пацієнта жодного значення. Серед найважливіших факторів, що впливали на вибір обсягу операції, 51,5% пацієнтів вказували наявність/відсутність спадкових мутацій, а при виявленні PVs – 76,09%. Таким чином, показана важлива роль генетичного тестування серед інших факторів у виборі обсягу хірургічного лікування хворими на РГЗ.
3. При порівнянні результатів хірургічного лікування хворих на РГЗ, а саме ОЗО та БПМ (через наявність PVs), встановлено, що перевагами першої є найнижчий рівень ускладнень (3,4%), що у 8,7 разів менше за БПМ, та, відповідно, ризику повторних операцій (у 4,9 рази), перевагами другої є найбільш ефективне зниження ризику продовження хвороби в майбутньому (встановлено, що ПМ забезпечують найнижчий ризик рецидиву: при порівнянні ПМ та ОЗО ризик рецидиву після першої достовірно нижчий, p=0,04696). При цьому за показниками якості життя та задоволеності, показниками віддалених метастазів та безрецидивної виживаності (період спостереження до 60 місяців) достовірної різниці між пацієнтами не виявлено (p>0,05).

4. Встановлено, що у 41,73% пацієнтів функція гену CYP2D6 помірно знижена та у 6,3% суттєво знижена, таким чином близько половини пацієнтів (48,03%) мають ризик неефективності ЕП тамоксифеном у нашому регіоні, що може мати додаткову роль при виборі ризик-знижувальної тактики між консервативною та хірургічною у здорових носіїв PVs спадкового РГЗ. Важливим є тестування на CYP2D6 і для хворих на люмінальні типи РГЗ перед призначенням тамоксифену.
5. Панельне генетичне тестування методом NGS на мутації генів спадкового РГЗ та на CYP2D6 мають важливе значення у прийнятті рішень як на етапі профілактики РГЗ, так і на етапі його лікування. Розроблені рекомендації щодо вибору ризик-знижувальних тактик є ефективним доповненням до існуючих рекомендацій для полегшення вибору персоналізованої тактики хірургічного лікування хворих на спадковий РГЗ та вибору між консервативною та хірургічною тактиками для здорових носіїв варіантів генів спадкового РГЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Інформаційний бюлетень ВООЗ «Рак» від 03.03.2021: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

2. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №24, 2023, с.64

3. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. Curr Treat Options Oncol. 2019 Nov 27;20(12):86. doi: 10.1007/s11864-019-0685-7. PMID: 31776799.

4. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2018 Dec;65(12):e27397. doi: 10.1002/pbc.27397. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30156052; PMCID: PMC6192832.

5. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20-49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004-2013. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jun;169(3):595-606. doi: 10.1007/s10549-018-4699-9. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29445940; PMCID: PMC5955792.

6. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekol Pol. 2016;87(9):659-663. doi: 10.5603/GP.2016.0062. PMID: 27723074.

7. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003 Oct 24;302(5645):643-6. doi: 10.1126/science.1088759. PMID: 14576434.

8. Kostiuchenko Y, Iegorova E. Hereditary cancer genetic testing and breast cancer screening: a cost-effectiveness assessment. Oncology 2023;2(50):1-4. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30676.

9. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, Yu B, Xu T, Cai H, Zou Q. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clin Cancer Res. 2016 Aug 1;22(15):3971-81. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26979395.

10. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, Domchek SM, Evans DG, Fischerova D, Harbeck N, Kuhl C, Lemley B, Levy-Lahad E, Lambertini M, Ledermann JA, Loibl S, Phillips KA, Paluch-Shimon S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):33-47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307055.

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

12. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Palian Z, Kostiuchenko 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.

13. Kostiuchenko Y, Iegorova E. Hereditary and sporadic breast cancer surgery assessment. Prospects and innovations of science, 2023, 12(30):960-969.

14. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y, Kovtun N, Poniatovskyi P, Holubovska A. Hereditary breast cancer surgical treatment. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology 2020; 28 (1): 25-28. doi: 10.46879/ukroj.1.2020.25-28

15. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y, Kovtun N, Liashenko A. Experience of surgical treatment of patients with BRCA1/2-associated hereditary breast cancer. Oncology 2019; 21, 1(79): 44-49.

16. Motuziuk, O. Sydorchuk, Y. Kostiuchenko, N. Kovtun, P. Poniatovskyi. Fast-Track Approach for Breast Reconstructive Surgery in Patients With Breast Cancer. Breast Canc Basic Clin Res, 2019, 13:1-7. DOI: 10.1177/1178223419876931.

17. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Poniatovskyi P, Kostiuchenko Y, Slavuta H. Economic expediency of one-stage reconstruction in breast cancer patients. Journal of Radiology and Oncology 2019; 27 (3): 176-182.

18. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2018 Feb;23(1):45-51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29185095.

19. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 May;65:18-31. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31862315.

20. van Erkelens A, Derks L, Sie AS, Egbers L, Woldringh G, Prins JB, Manders P, Hoogerbrugge N. Lifestyle Risk Factors for Breast Cancer in BRCA1/2-Mutation Carriers Around Childbearing Age. J Genet Couns. 2017 Aug;26(4):785-791. doi: 10.1007/s10897-016-0049-4. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27966054; PMCID: PMC5502067.

21. Shao D, Cheng S, Guo F, Zhu C, Yuan Y, Hu K, Wang Z, Meng X, Jin X, Xiong Y, Chai X, Li H, Zhang Y, Zhang H, Liu J, Ye M. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. Cancer Sci. 2020 Feb;111(2):647-657. doi: 10.1111/cas.14242. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31742824; PMCID: PMC7004523.

22. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. Mayo Clin Proc. 2010 Dec;85(12):1111-20. doi: 10.4065/mcp.2010.0414. PMID: 21123638; PMCID: PMC2996153.

23. Qin Z, Kuok CN, Dong H, Jiang L, Zhang L, Guo M, Leong HK, Wang L, Meng G, Wang SM. Can population *BRCA* screening be applied in non-Ashkenazi Jewish populations? Experience in Macau population. J Med Genet. 2021 Sep;58(9):587-591. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107181. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32817299.

24. Mocci E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, Chung WK, Daly M, Buys SS, Malats N, Goldgar DE. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 May;22(5):803-11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0195. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23456555; PMCID: PMC3739843.

25. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 5;99(23):1811-4. doi: 10.1093/jnci/djm203. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18042939; PMCID: PMC2267289.

26. Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, Futreal A, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. Clin Breast Cancer. 2000 Apr;1(1):57-63; discussion 64-5. doi: 10.3816/CBC.2000.n.005. PMID: 11899391.

27. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. BMC Cancer. 2018 Feb 13;18(1):179. doi: 10.1186/s12885-018-4098-y. PMID: 29433453; PMCID: PMC5809938.

28. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. Eur Urol. 2020 Jan;77(1):24-35. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31495749; PMCID: PMC6926480.

29. McNevin CS, Cadoo K, Baird AM, Murchan P, Sheils O, McDermott R, Finn S. Pathogenic *BRCA* Variants as Biomarkers for Risk in Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2021 Nov 14;13(22):5697. doi: 10.3390/cancers13225697. PMID: 34830851; PMCID: PMC8616097.

30. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, Lalloo F, Evans DG. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Fam Cancer. 2012 Jun;11(2):235-42. doi: 10.1007/s10689-011-9506-2. PMID: 22187320.

31. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999 Aug 4;91(15):1310-6. doi: 10.1093/jnci/91.15.1310. PMID: 10433620.

32. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. J Cutan Pathol. 2020 Jul;47(7):606-616. doi: 10.1111/cup.13689. Epub 2020 May 11. PMID: 32249949; PMCID: PMC8232041.

33. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. Front Biosci (Landmark Ed). 2014 Jan 1;19(4):605-18. doi: 10.2741/4230. PMID: 24389207; PMCID: PMC4307936.

34. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugières L, Caron O, Benusiglio PR, Bressac-de Paillerets B, Bonadona V, Bonaïti-Pellié C, Tinat J, Baert-Desurmont S, Frebourg T. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2345-52. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728. Epub 2015 May 26. PMID: 26014290.

35. Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, Juan A, Torres B, Balaguer J, Oltra S, Castel V, Cañete A. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. Clin Transl Oncol. 2020 Jul;22(7):978-988. doi: 10.1007/s12094-019-02236-2. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691207.

36. Dutzmann CM, Vogel J, Kratz CP, Pajtler KW, Pfister SM, Dörgeloh BB. Ein Update zum Li-Fraumeni-Syndrom [Update on Li-Fraumeni syndrome]. Pathologe. 2019 Nov;40(6):592-599. German. doi: 10.1007/s00292-019-00657-y. PMID: 31511974.

37. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19204208.

38. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, Pooley KA, Parsons MT, Fortuno C, Wang Q, Bolla MK, Dennis J, Keeman R, Alonso MR, Álvarez N, Herraez B, Fernandez V, Núñez-Torres R, Osorio A, Valcich J, Li M, Törngren T, Harrington PA, Baynes C, Conroy DM, Decker B, Fachal L, Mavaddat N, Ahearn T,

Aittomäki K, Antonenkova NN, Arnold N, Arveux P, Ausems MGEM, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Białkowska K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bogdanova-Markov N, Bojesen SE, Bonanni B, Børresen-Dale AL, Brauch H, Bremer M, Briceno I, Brüning T, Burwinkel B, Cameron DA, Camp NJ, Campbell A, Carracedo A, Castelao JE, Cessna MH, Chanock SJ, Christiansen H, Collée JM, Cordina-Duverger E, Cornelissen S, Czene K, Dörk T, Ekici AB, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Försti A, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Georgoulias V, Gil F, Giles GG, Glendon G, Garcia EBG, Alnæs GIG, Guénel P, Hadjisavvas A, Haeberle L, Hahnen E, Hall P, Hamann U, Harkness EF, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Ho WK, Hooning MJ, Howell A, Humphreys K, Idris F, Jakubowska A, Jung A, Kapoor PM, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kim SW, Ko YD, Kosma VM, Kristensen VN, Kyriacou K, Lakeman IMM, Lee JW, Lee MH, Li J, Lindblom A, Lo WY, Loizidou MA, Lophatananon A, Lubiński J, MacInnis RJ, Madsen MJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Maurer T, Mavroudis D, McLean C, Meindl A, Mensenkamp AR, Michailidou K, Miller N, Mohd Taib NA, Muir K, Mulligan AM, Nevanlinna H, Newman WG, Nordestgaard BG, Ng PS, Oosterwijk JC, Park SK, Park-Simon TW, Perez JIA, Peterlongo P, Porteous DJ, Prajzendanc K, Prokofyeva D, Radice P, Rashid MU, Rhenius V, Rookus MA, Rüdiger T, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schürmann P, Shah M, Sohn C, Southey MC, Surowy H, Suvanto M, Thanasitthichai S, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tzardi M, Valova Y, van Asperen CJ, Van Dam RM, van den Ouweland AMW, van der Kolk LE, van Veen EM, Wendt C, Williams JA, Yang XR, Yoon SY, Zamora MP, Evans DG, de la Hoya M, Simard J, Antoniou AC, Borg Å, Andrulis IL, Chang-Claude J, García-Closas M, Chenevix-Trench G, Milne RL, Pharoah PDP, Schmidt MK, Spurdle AB, Vreeswijk MPG, Benitez J, Dunning AM, Kvist A, Teo SH, Devilee P, Easton DF. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N

Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471991; PMCID: PMC7611105.

39. Guha T, Malkin D. Inherited *TP53* Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Apr 3;7(4):a026187. doi: 10.1101/cshperspect.a026187. PMID: 28270529; PMCID: PMC5378014.

40. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. Am J Hum Genet. 2003 Apr;72(4):975-83. doi: 10.1086/374567. Epub 2003 Feb 27. PMID: 12610779; PMCID: PMC1180359.

41. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst. 2013 Nov 6;105(21):1607-16. doi: 10.1093/jnci/djt277. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24136893.

42. Giorgianni A, Pellegrino C, De Benedictis A, Mercuri A, Baruzzi F, Minotto R, Tabano A, Balbi S. Lhermitte-Duclos disease. A case report. Neuroradiol J. 2013 Dec;26(6):655-60. doi: 10.1177/197140091302600608. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24355184; PMCID: PMC4202883.

43. Yehia L, Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301661.

44. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of *PTEN* Mutations. Annu Rev Med. 2020 Jan 27;71:103-116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433956.

45. Lopes S, Vide J, Moreira E, Azevedo F. Cowden syndrome: clinical case and a brief review. Dermatol Online J. 2017 Aug 15;23(8):13030/qt0023k3x0. PMID: 29469739.

46. Oliveira PH, Cunha C, Almeida S, Ferreira R, Maia S, Saraiva JM, Lopes MF. Juvenile polyposis of infancy in a child with deletion of BMPR1A and PTEN

genes: surgical approach. J Pediatr Surg. 2013 Jan;48(1):e33-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.067. PMID: 23331837.

47. Xu X, Song R, Hu K, Li Y, Jin H, Chen B, Song W, Zhang Y, Xu J, Sun Y. Multidisciplinary management for Peutz-Jeghers syndrome and prevention of vertical transmission to offspring using preimplantation genetic testing. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 21;17(1):64. doi: 10.1186/s13023-022-02221-z. PMID: 35189935; PMCID: PMC8862355.

48. Turpin A, Cattan S, Leclerc J, Wacrenier A, Manouvrier-Hanu S, Buisine MP, Lejeune-Dumoulin S. Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques : état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers [Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers]. Bull Cancer. 2014 Sep;101(9):813-22. French. doi: 10.1684/bdc.2014.1942. PMID: 25036236.

49. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol. 2010 Jun;105(6):1258-64; author reply 1265. doi: 10.1038/ajg.2009.725. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051941.

50. Bar-Mashiah A, Soper ER, Cullina S, Belbin GM, Kenny EE, Lucas AL, Abul-Husn NS. CDH1 pathogenic variants and cancer risk in an unselected patient population. Fam Cancer. 2022 Apr;21(2):235-239. doi: 10.1007/s10689-021-00257-x. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886068; PMCID: PMC8531152.

51. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol. 2015 Apr;1(1):23-32. doi:

10.1001/jamaoncol.2014.168. Erratum in: JAMA Oncol. 2015 Apr;1(1):110. PMID: 26182300.

52. Pilonis ND, Tischkowitz M, Fitzgerald RC, di Pietro M. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Approaches to Screening, Surveillance, and Treatment. Annu Rev Med. 2021 Jan 27;72:263-280. doi: 10.1146/annurev-med-051019-103216. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217247.

53. Thompson ER, Gorringe KL, Rowley SM, Wong-Brown MW, McInerny S, Li N, Trainer AH, Devereux L, Doyle MA, Li J, Lupat R, Delatycki MB; LifePool Investigators, Mitchell G, James PA, Scott RJ, Campbell IG. Prevalence of PALB2 mutations in Australian familial breast cancer cases and controls. Breast Cancer Res. 2015 Aug 19;17(1):111. doi: 10.1186/s13058-015-0627-7. PMID: 26283626; PMCID: PMC4539664.

54. Ducy M, Sesma-Sanz L, Guitton-Sert L, Lashgari A, Gao Y, Brahiti N, Rodrigue A, Margaillan G, Caron MC, Côté J, Simard J, Masson JY. The Tumor Suppressor PALB2: Inside Out. Trends Biochem Sci. 2019 Mar;44(3):226-240. doi: 10.1016/j.tibs.2018.10.008. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30638972.

55. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, Dunning AM, Redman J, Scarth J, Plaskocinska I, Luccarini C, Shah M, Pooley K, Dorling L, Lee A, Adank MA, Adlard J, Aittomäki K, Andrulis IL, Ang P, Barwell J, Bernstein JL, Bobolis K, Borg Å, Blomqvist C, Claes KBM, Concannon P, Cuggia A, Culver JO, Damiola F, de Pauw A, Diez O, Dolinsky JS, Domchek SM, Engel C, Evans DG, Fostira F, Garber J, Golmard L, Goode EL, Gruber SB, Hahnen E, Hake C, Heikkinen T, Hurley JE, Janavicius R, Kleibl Z, Kleiblova P, Konstantopoulou I, Kvist A, Laduca H, Lee ASG, Lesueur F, Maher ER, Mannermaa A, Manoukian S, McFarland R, McKinnon W, Meindl A, Metcalfe K, Mohd Taib NA, Moilanen J, Nathanson KL, Neuhausen S, Ng PS, Nguyen-Dumont T, Nielsen SM, Obermair F, Offit K, Olopade OI, Ottini L, Penkert J, Pylkäs K, Radice P, Ramus SJ, Rudaitis V, Side L, Silva-Smith R, Silvestri V, Skytte AB, Slavin T, Soukupova J, Tondini C, Trainer AH, Unzeitig G, Usha L, van Overeem Hansen T, Whitworth J, Wood M, Yip CH, Yoon SY, Yussuf A,

Zogopoulos G, Goldgar D, Hopper JL, Chenevix-Trench G, Pharoah P, George SHL, Balmaña J, Houdayer C, James P, El-Haffaf Z, Ehrencrona H, Janatova M, Peterlongo P, Nevanlinna H, Schmutzler R, Teo SH, Robson M, Pal T, Couch F, Weitzel JN, Elliott A, Southey M, Winqvist R, Easton DF, Foulkes WD, Antoniou AC, Tischkowitz M. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. J Clin Oncol. 2020 Mar 1;38(7):674-685. doi: 10.1200/JCO.19.01907. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31841383; PMCID: PMC7049229.

56. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. 2002 Feb 14 [updated 2021 Jun 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301575.

57. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Lambertini M, Garber JE. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. Breast. 2022 Oct;65:32-40. doi: 10.1016/j.breast.2022.06.003. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35772246; PMCID: PMC9253488.

58. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M, Goldgar DE, Evans DG, Chenevix-Trench G, Rahman N, Robson M, Domchek SM, Foulkes WD. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2243-57. doi: 10.1056/NEJMsr1501341. Epub 2015 May 27. PMID: 26014596; PMCID: PMC4610139.

59. Khrouf S, Letaief Ksontini F, Ayadi M, Belhaj Ali Rais H, Mezlini A. Breast cancer screening: a dividing controversy. Tunis Med. 2020 Jan;98(1):22-34. PMID: 32395774.

60. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, Filippi F, Martinelli F, Ferrari F, Noli S, Rabaiotti E, Candiani M, Somigliana E. Fertility preservation in women

harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? Hum Reprod. 2018 Feb 1;33(2):181-187. doi: 10.1093/humrep/dex356. PMID: 29207007.

61. Mor P, Brennenstuhl S, Metcalfe KA. Uptake of Preimplantation Genetic Diagnosis in Female BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Genet Couns. 2018 Dec;27(6):1386-1394. doi: 10.1007/s10897-018-0264-2. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29858758.

62. Derks-Smeets IAP, Schrijver LH, de Die-Smulders CEM, Tjan-Heijnen VCG, van Golde RJT, Smits LJ, Caanen B, van Asperen CJ, Ausems M, Collée M, van Engelen K, Kets CM, van der Kolk L, Oosterwijk JC, van Os TAM; HEBON; Rookus MA, van Leeuwen FE, Gómez García EB. Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Br J Cancer. 2018 May 1;119(3):357-363. doi: 10.1038/s41416-018-0139-1. PMID: 29937543; PMCID: PMC6068188.

63. Derks-Smeets IA, de Die-Smulders CE, Mackens S, van Golde R, Paulussen AD, Dreesen J, Tournaye H, Verdyck P, Tjan-Heijnen VC, Meijer-Hoogeveen M, De Greve J, Geraedts J, De Rycke M, Bonduelle M, Verpoest WM. Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jun;145(3):673-81. doi: 10.1007/s10549-014-2951-5. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24748567.

64. Derks-Smeets IA, Gietel-Habets JJ, Tibben A, Tjan-Heijnen VC, Meijer-Hoogeveen M, Geraedts JP, van Golde R, Gomez-Garcia E, van den Bogaart E, van Hooijdonk M, de Die-Smulders CE, van Osch LA. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 2014 May;29(5):1103-12. doi: 10.1093/humrep/deu034. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24603131.

65. Klein DJ, Thorn CF, Desta Z, Flockhart DA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. Pharmacogenet Genomics. 2013 Nov;23(11):643-7. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283656bc1. PMID: 23962908; PMCID: PMC4084801.

66. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. Nat Rev Cancer. 2009 Aug;9(8):576-86. doi: 10.1038/nrc2683. PMID: 19629072.

67. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, van Gelder T. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. Cancer Treat Rev. 2015 Mar;41(3):289-99. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.01.002. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25618289.

68. Cronin-Fenton DP, Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. Adv Pharmacol. 2018;83:65-91. doi: 10.1016/bs.apha.2018.03.001. Epub 2018 May 7. PMID: 29801584.

69. Mulder TAM, de With M, Del Re M, Danesi R, Mathijssen RHJ, van Schaik RHN. Clinical CYP2D6 Genotyping to Personalize Adjuvant Tamoxifen Treatment in ER-Positive Breast Cancer Patients: Current Status of a Controversy. Cancers (Basel). 2021 Feb 12;13(4):771. doi: 10.3390/cancers13040771. PMID: 33673305; PMCID: PMC7917604.

70. Lum DW, Perel P, Hingorani AD, Holmes MV. CYP2D6 genotype and tamoxifen response for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013 Oct 2;8(10):e76648. doi: 10.1371/journal.pone.0076648. PMID: 24098545; PMCID: PMC3788742.

71. CPIC. Guideline for Tamoxifen based on CYP2D6 genotype. <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-tamoxifen-based-on-cyp2d6-genotype>. Accessed 28 April 2022.

72. Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Fernández Santander A, Howell S, Newman W, Oyee J, Walley T. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. Health Technol Assess. 2011 Sep;15(33):1-102. doi: 10.3310/hta15330. PMID: 21906462; PMCID: PMC4780889.

73. Hertz DL, McLeod HL, Irvin WJ Jr. Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data. Oncologist. 2012;17(5):620-30. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0418. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22531359; PMCID: PMC3360902.

74. Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Jun;146(6):1395-1404. doi: 10.1007/s00432-020-03206-w. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32270286.

75. Ruddy KJ, Desantis SD, Gelman RS, Wu AH, Punglia RS, Mayer EL, Tolaney SM, Winer EP, Partridge AH, Burstein HJ. Personalized medicine in breast cancer: tamoxifen, endoxifen, and CYP2D6 in clinical practice. Breast Cancer Res Treat. 2013 Oct;141(3):421-7. doi: 10.1007/s10549-013-2700-1. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24062210.

76. He W, Eriksson M, Eliasson E, Grassmann F, Bäcklund M, Gabrielson M, Hammarström M, Margolin S, Thorén L, Wengström Y, Borgquist S, Hall P, Czene K. CYP2D6 genotype predicts tamoxifen discontinuation and drug response: a secondary analysis of the KARISMA trial. Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1286-1293. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.005. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34284099.

77. He W, Grassmann F, Eriksson M, Eliasson E, Margolin S, Thorén L, Hall P, Czene K. CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 2020 Feb 20;38(6):548-557. doi: 10.1200/JCO.19.01535. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31800347; PMCID: PMC7030887.

78. Kovtun N, Motuziuk I, Ganzha R, Sydorchuk O, Krahmaleva A, Krahmaleva L, Kostiuchenko Y. Forecasting the volume of operations for breast cancer according to the mammographic examination. Radiation diagnostics, Radiation Therapy 2019; 3: 24-32. doi: 10.37336/2707-0700-2019-3-2.

79. Baatjes KJ, Conradie M, Apffelstaedt JP, Kotze MJ. Pharmacogenetics of Aromatase Inhibitors in Endocrine Responsive Breast Cancer: Lessons Learnt from Tamoxifen and CYP2D6 Genotyping. Anticancer Agents Med Chem.

2017;17(13):1805-1813. doi: 10.2174/1871521409666170412124226. PMID: 28403774.

80. Del Re M, Citi V, Crucitta S, Rofi E, Belcari F, van Schaik RH, Danesi R. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? Pharmacol Res. 2016 May;107:398-406. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.025. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27060675.

81. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2- associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(16): 2437–2443.

82. Evron E, Ben-David AM, Goldberg H, Fried G, Kaufman B, Catane R, Pfeffer MR, Geffen DB, Chernobelsky P, Karni T, Abdah-Bortnyak R, Rosengarten O, Matceyevsky D, Inbar M, Kuten A, Corn BW. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. Ann Oncol. 2019 Mar 1;30(3):412-417. doi: 10.1093/annonc/mdy515. PMID: 30475942.

83. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles RA, Paterson J, Manders P, van Asperen CJ, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Thierry-Chef I, Hauptmann M, Goldgar D, Rookus MA, van Leeuwen FE; GENEPSO; EMBRACE; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ. 2012 Sep 6;345:e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660. PMID: 22956590; PMCID: PMC3435441.

84. Opstal-van Winden AWJ, de Haan HG, Hauptmann M, Schmidt MK, Broeks A, Russell NS, Janus CPM, Krol ADG, van der Baan FH, De Bruin ML, van Eggermond AM, Dennis J, Anton-Culver H, Haiman CA, Sawyer EJ, Cox A, Devilee P, Hooning MJ, Peto J, Couch FJ, Pharoah P, Orr N, Easton DF, Aleman BMP, Strong LC, Bhatia S, Cooke R, Robison LL, Swerdlow AJ, van Leeuwen FE. Genetic susceptibility to radiation-induced breast cancer after Hodgkin

lymphoma. Blood. 2019 Mar 7;133(10):1130-1139. doi: 10.1182/blood-2018-07-862607. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30573632; PMCID: PMC6405334.

85. Bernstein JL, Thomas DC, Shore RE, Robson M, Boice JD Jr, Stovall M, Andersson M, Bernstein L, Malone KE, Reiner AS, Lynch CF, Capanu M, Smith SA, Tellhed L, Teraoka SN, Begg CB, Olsen JH, Mellemkjaer L, Liang X, Diep AT, Borg A, Concannon P, Haile RW; WECARE Study Collaborative Group. Contralateral breast cancer after radiotherapy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a WECARE study report. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(14):2979-85. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.028. Epub 2013 May 21. PMID: 23706288; PMCID: PMC3755053.

86. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, Dragun A, Gelpi JB, Hofstatter EW, Isaacs CJ, Jatoi I, Kennedy E, Litton JK, Mayr NA, Qamar RD, Trombetta MG, Harvey BE, Somerfield MR, Zakalik D. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2020 Jun 20;38(18):2080-2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243226.

87. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, version 2.2019.

88. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, Symmans WF, McLeod HL, Ratain MJ, Zembutsu H, Gaedigk A, van Schaik RH, Ingle JN, Caudle KE, Klein TE. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2018 May;103(5):770-777. doi: 10.1002/cpt.1007. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29385237; PMCID: PMC5931215.

89. Epps TW, Singleton KJ. An omnibus test for the two-sample problem using the empirical characteristic function. Journal of Statistical Computation and Simulation. 1986. 26: 177–203.

90. Enderlein G, Cox DR, Oakes D: Analysis of Survival Data. Chapman and Hall, London – New York 1984, 201 S. –. Biom. J. 1987:29:114-114. https://doi.org/10.1002/bimj.4710290119.

91. Elandt-Johnson R, Johnson N. Survival Models and Data Analysis. New York 1980: John Wiley & Sons, Inc.

92. Fleming, TR, Harrington, DP. "A Class of Hypothesis Tests for One and Two Samples of Censored Survival Data." Communications in Statistics —Theory and Methods. 1981;10:763–794.

93. Fleming, TR, Harrington, DP. "Nonparametric Estimation of the Survival Distribution in Censored Data." Communications in Statistics —Theory and Methods. 1984; 13:2469–2486.

94. Robinson, GK.. "Properties of Student's t and of the Behrens-Fisher Solution to the Two Mean Problem." Annals of Statistics. 1976; 4:963–971.

95. Kostiuchenko Y. Hereditary breast cancer gene mutations in Ukrainian population: what can we find with PCR method vs DNA sequencing? Orvoskepzes 2019; 1(1): 42.

96. Kostiuchenko Y, Iegorova E. Hereditary cancer mutations prevalence among breast cancer patients according to NGS panel testing results, its importance in choosing the extent of surgical treatment 2023; 25 (2):108-114. DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.108

97. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Kostiuchenko Y. Prophylactic surgeries for hereditary breast cancer mutation carriers: world practices and our experience. Clinical Oncology 2019; 9, 1 (33): 60 (in Ukrainian).

98. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Krakhmalova A, Krakhmalova L, Kovtun N, Kostiuchenko Y. Mammographic data impact on resection volume in breast cancer patients. Promeneva Diahnostyka, Promeneva Terapiia ('Radiodiagnostics, Radiotherapy') 2018; 3-4: 29-35 (in Ukrainian).

99. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Kostiuchenko E, Poniatovskyi P. Multimodal program «Fast track surgery» in the treatment of mammary gland

cancer. Klinicheskaia khirurgiia, 2019, 85(2):43-48. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.02.43.

100. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Kostiuchenko Y, Poniatovskyi P. Surgical treatment of hereditary breast cancer patients. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology 2019; suppl. 2: 10 (in Ukrainian).

101. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y. Hereditary breast cancer: current state of problem // Oncology 2018; 20 (1): 54-58.

102. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y. Hereditary breast cancer: world tendencies // USMYJ 2017; 2 (101): 63 (in Ukrainian).

103. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y. Genetic factor in breast cancer diagnotics // Oncology 2019; 21,1 (79): 89-90 (in Ukrainian).

104. Basu NN, Hodson J, Chatterjee S, Gandhi A, Wisely J, Harvey J, Highton L, Murphy J, Barnes N, Johnson R, Barr L, Kirwan CC, Howell S, Baildam AD, Howell A, Evans DG. The Angelina Jolie effect: Contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. Sci Rep. 2021 Feb 2;11(1):2847. doi: 10.1038/s41598-021-82654-x. PMID: 33531640; PMCID: PMC7854742.

105. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021 Nov;28(6):1167-1180. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32862296; PMCID: PMC8514387.

106. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1160-1203. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6. PMID: 33069325; PMCID: PMC7566045.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Поширеність спадкових мутацій серед хворих на рак молочної залози за результатами панельного тестування методом ДНК-секвенування (NGS), його значення у виборі обсягу хірургічного лікування // Онкологія. 2023, 25(2): 108-114. DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.108. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

2. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Генетичне тестування на мутації генів спадкового раку та скринінг раку грудної залози: оцінка економічної ефективності // Клінічна онкологія. 2023, 13, 2(50): 1–4. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30676. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

3. Костюченко Є.В., Єгорова Е.С. Оцінка результатів хірургічного лікування у хворих на спадковий та спорадичний рак грудної залози // Перспективи та інновації науки. 2023, 12(30): 960-969. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-12(30)-960-969. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

4. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В., Ковтун Н.В., Ляшенко А.О. Досвід хірургічного лікування хворих на спадковий BRCA1/2-асоційваний рак молочної залози // Онкология. – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 44-49. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7511. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження,

проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

5. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В., Ковтун Н.В., Понятовський П.Л., Голубовська А.О. Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози // Український радіологічний журнал. – Том XXVIII. – №1. – Харків, 2020. – С. 25-28.DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020.25-28. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

6. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спадковий рак молочної залози: сучасний стан проблеми // Онкология. – К: Морион, 2018. – Т.20. – №1. – С. 54-58. (Аспірантом формувалися концепція та дизайн дослідження, проводилися обстеження пацієнтів, збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).

7. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Palian Z, Kostiuchenko 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. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, написання та редагування тексту статті).

8. Motuzyuk I, Sydorchuk O, Kovtun N, Kostiuchenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. Breast Dis, 2017, 37(2):83-93. doi: 10.3233/BD-170285. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, написання та редагування тексту статті).

9. Motuziuk I, Sydorchuk O, Kostiuchenko Y, Kovtun N, Poniatvskyi P. Fast-Track Approach for Breast Reconstructive Surgery in Patients With Breast Cancer // Breast Canc Basic Clin Res. – 13:117822341987693. DOI: 10.1177/1178223419876931. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, редагування тексту статті).

10. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В., Славута Г.Б. Економічна доцільність одномоментних реконструктивних

оперативних втручань у хворих на рак грудної залози // Український радіологічний журнал. – Том XXVII. – №3. – Харків, 2019. – С. 176-182. (Аспірантом проводилися узагальнення результатів, редагування тексту статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. І.М. Мотузюк, О.І. Сидорчук, Є.В. Костюченко. Тактика хірургічного лікування хворих на рак грудної залози з мутаціями генів BRCA 1 та BRCA 2 // Клінічна онкологія: VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком, 3-4 лютого, 2017. – №4(24) 2016. – Київ: «Моріон», 2016. – С. 87.

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

13. Ye. Kostiuchenko, I. Motuzyuk, O. Sydorchuk. 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.

14. Y. Kostiuchenko, I. Motuzyuk, O. Sydorchuk, N. Kovtun, M. Krotevich. 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

15. Motuzyuk, O. Sydorchuk, N. Kovtun, Y. Kostiuchenko. 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

16. Костюченко Є.В. Клінічний випадок хірургічного лікування хворої на рак грудної залози при розташуванні пухлини у верхньо-внутрішньому квадранті // «Український науково-медичний молодіжний журнал»: Тези науково-практичної конференції студентів та аспірантів

«Цікаві випадки в клінічній медицині» 31 січня 2017 року, м. Київ, Україна. – К.: ТОВ «Видавництво «КІМ», 2017. – Спеціальний випуск №1 (100). – С. 47-48.

17. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Варіант оперативного лікування раку грудної залози верхньо-внутрішнього квадранту // Хірургія України: Тези Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії» 9-10 листопада 2017. – №4(64) (Додаток 1). – К., 2017. – С. 272-273.

18. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спадковий рак грудної залози: світові тенденції // Український науково-медичний молодіжний журнал: IX International Students' and Young Scientists' Seminar dedicated to The World Cancer Day 1-2 лютого 2018. – К: Видавництво «КІМ», 2017. – №2 (101). – С. 63.

19. Костюченко Є.В., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І. Спадковий рак молочної залози: можливості в Україні // Матеріали 79-ї Загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених (25-27 квітня 2018, Львів). – Львів: 2018. – С. 230.

20. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В. Спадковий фактор в тактиці ведення хворих на рак молочної залози // Онкология: тези наукових доповідей, науково-практична конференція «Індивідуалізація медикаментозного лікування хворих на солідні пухлини», 18–19 жовтня 2018 р., Рівне. – К: Морион, 2018. – Т.20. – №4. – С. 301.

21. Ye. Kostiuchenko. Hereditary breast cancer gene mutations in Ukrainian population: what can we find with PCR method vs DNA sequencing? // Orvoskepzes: Semmelweis International Students' Conference, 2019. – Budapest, 2019. – 1:1-288. – P. 42.

22. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Генетичний фактор у діагностиці раку грудної залози // Онкология: тезисы научных докладов «X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених,

присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком» . – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 89-90.

23. Понятовський П.Л., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Мультимодальна програма “Fast Track Surgery” в хірургічному лікуванні раку грудної залози // Онкология: тезисы научных докладов «X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком» . – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 92.

24. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В. Профілактичні операції для носіїв мутацій генів спадкового раку грудної залози: світова практика та власний досвід // Клінічна онкологія: Матеріали наукових доповідей Науково-практичної конференції (для молодих вчених) «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» 22 березня 2019. – Т. 9, № 1 (33). – К, 2019. – С. 60.

25. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В. Fast-track surgery у хворих на рак грудної залози при виконанні онкопластичних і реконструктивних операцій // Клінічна онкологія: Матеріали наукових доповідей Науково-практичної конференції (для молодих вчених) «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» 22 березня 2019. – Т. 9, № 1 (33). – К, 2019. – С. 60-61.

26. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В., Понятовський П.Л. Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози // Український радіологічний журнал (Додаток 2 2019): Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» 18 жовтня 2019. – С. 10.

27. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В., Славута Г.Б. Економічна доцільність одномоментних реконструктивних оперативних втручань у хворих на рак грудної залози // Український радіологічний журнал (Додаток 2 2019): Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» 18 жовтня 2019. – С. 24.

28. Костюченко Є.В., Шевченко Т.П., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І., Мовчан О.В., Понятовський П.Л., Піскорський О.О. Роль гена CYP2D6 у виборі персоналізованого варіанта ендокринотерапії раку грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). – №1(137) 2023: 9. DOI: https://doi.org/10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

29. Костюченко Є.В., Шевченко Т.П., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І., Мовчан О.В., Понятовський П.Л., Піскорський О.О. Фенотип DPYD та фторпіримідини (капецитабін і 5-фторурацил) у хворих на рак грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). – №1(137) 2023: 10. DOI: https://doi.org/10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

30. Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Спосіб виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутріщньому квадранті. – Патент на корисну модель №118154. – Бюл. №14. – 25.07.2017.

ДОДАТОК Б

ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

УКРАЇНА (19) **UA** (11) **118154** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)
A61B 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 01180**

(22) Дата подання заявки: **09.02.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.07.2017**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2017, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):
Мотузюк Ігор Миколайович (UA),
Сидорчук Олег Ігоревич (UA),
Костюченко Євгеній Вікторович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ВИКОНАННЯ КВАДРАНТЕКТОМІЇ З РЕГІОНАРНОЮ ЛІМФАТИЧНОЮ ДИСЕКЦІЄЮ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ ПУХЛИНИ У ВЕРХНЬОВНУТРІШНЬОМУ КВАДРАНТІ

(57) Реферат:

Спосіб виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутрішньому квадранті включає виконання розтину шкіри грудної залози по лініях розмітки, видалення квадранта грудної залози з пухлиною та регіонарними лімфатичними вузлами в межах здорових тканин та здійснення пластичного етапу операції. Розмітку грудної залози виконують над верхньовнутрішнім квадрантом, який підлягає видаленню, періареолярно та над верхньозовнішнім квадрантом для виконання мобілізації клаптя та лімфатичної дисекції, здійснюють розтин шкіри грудної залози по лініях розмітки та широке сепарування шкірних клаптів, видаляють верхньовнутрішній квадрант грудної залози з пухлиною в межах гістологічної "чистоти" тканин, здійснюють мобілізацію верхньозовнішнього квадранта грудної залози разом з хвостом Спенса, видаляють клітковину з реіонарними лімфатичними вузлами, переміщують мобілізований клапоть медіально у ложе видаленого квадранта (у верхньовнутрішній квадрант грудної залози) з фіксацією останнього до великого грудного м'яза на рівні верхнього краю грудної залози, зшивають між собою переміщені клапоть і тканини нижньовнутрішнього квадранта та пошарово ушивають післяопераційну рану.

UA 118154 U

UA 118154 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до онкології, онкохірургії та пластичної хірургії, і може бути використана у хірургічному лікуванні хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Сучасний підхід до лікування хворих на РГЗ передбачає надання переваги виконанню органозберігаючих операцій (ОЗО) або первинних реконструктивних операцій. Значні обмеження у застосуванні цих втручань мають місце при невідповідності розміру пухлини та грудної залози. При розташуванні пухлини у верхньовнутрішньому квадранті естетичний результат часто незадовільний, оскільки виникає видимий дефект у зоні декольте, створюються труднощі у виборі білизни хворими, що значно погіршує якість життя хворих [1].

Відомий спосіб виконання квадрантектомії грудної залози з регіонарною лімфатичною дисекцією та редукційною мамопластикою з використанням нижнього дермо-ліпо гландулярного клаптя, який вибраний як прототип [2].

Перед операцією виконується розмітка грудної залози, а саме маркування нового положення соска та частки грудної залози і пухлиною, яка підлягає видаленню.

Під час цієї операції виконують розтин шкіри молочної залози по лініях розмітки. В межах здорових тканин видаляється квадрант молочної залози з пухлиною та кліткові на з регіонарними лімфатичними вузлами. Другим етапом згідно з вибраним прототипом виконується редукційна мамопластика шляхом мобілізації нижнього дермо-ліпо-гландулярного клаптя. Наступний етап передбачає фіксацію мобілізованого нижнього дермо-ліпо-гландулярного клаптя в зоні видаленого верхньовнутрішнього квадранта до великого грудного м'яза, зшивання паренхіми грудної залози в донорській зоні та в зоні переміщеного клаптя Виконується встановлення дренажу через контрапертуру в аксилярну ділянку та ложе видаленого квадранту, пошарове ушивання рани.

Недоліками наведеного способу квадрантектомії грудної залози з регіонарною лімфатичною дисекцією є збільшення тривалості оперативного втручання, розширення раньового поля, дефект тканин у зоні забору дермо-ліпо-гландулярного клаптя та утворення сероми в донорській зоні, несиметричність грудної залози за рахунок зменшення об'єму грудної залози в нижніх квадрантах та потребує корегуючої операції на контр латеральній грудній залозі.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутрішньому квадранті, усунення дефекту тканин та покращення косметичних результатів операції при розташуванні пухлини у верхньовнутрішньому квадранті без шкоди радикалізму, із збереженням онкологічних принципів (зональності, футлярності та моноблочності).

Технічний результат, що досягається при здійсненні запропонованої корисної моделі полягає в розширенні показань до органозберігаючих та первинно-реконструкційних операцій, які забезпечують видалення пухлини в межах здорових тканин при локалізації пухлини в верхньовнутрішньому квадранті грудної залози, усунення дефекту тканин та досягнення симетричності залози, оптимального розміру та форми.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутрішньому квадранті включає виконання розтину шкіри грудної залози по лініях розмітки, видалення квадранта грудної залози з пухлиною та регіонарними лімфатичними вузлами в межах здорових тканин та здійснення пластичного етапу операції, в якому відповідно до корисної моделі виконують розмітку грудної залози над верхньовнутрішнім квадрантом, який підлягає видаленню, періареолярно та над верхньозовнішнім квадрантом для виконання мобілізації клаптя та лімфатичної дисекції, здійснюють розтин шкіри грудної залози по лініях розмітки та широке сепарування шкірних клаптів, видаляють верхньовнутрішній квадрант грудної залози з пухлиною в межах гістологічної "чистоти" тканин, здійснюють мобілізацію верхньозовнішнього квадранта грудної залози разом з хвостом Спенса, видаляють клітковину з регіонарними лімфатичними вузлами, переміщують мобілізований клапоть медіально у ложе видаленого квадранта (у верхньовнутрішній квадрант грудної залози) з фіксацією останнього до великого грудного м'яза на рівні верхнього краю грудної залози, зшивають між собою переміщені клапоть і тканини нижньовнутрішнього квадранта та пошарово ушивають післяопераційну рану.

Особливістю даного способу є можливість виконання радикального оперативного втручання згідно зі стандартами лікування у хворих на рак грудної залози при локалізації пухлини в верхньовнутрішньому квадранті без утворення естетичного дефекту.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Перед виконанням квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутрішньому квадранті виконують розмітку

грудної залози над верхньовнутрішнім квадрантом, який підлягає видаленню, періареолярно та над верхньозовнішнім квадрантом для виконання мобілізації лоскута та лімфатичної дисекції. Виконують розтин шкіри грудної залози по лініях розмітки, широке сепарування шкірних клаптів. Видаляють верхньовнутрішній квадрант грудної залози з пухлиною в межах гістологічної "чистоти" тканин і виконується мобілізація верхньозовнішнього квадранта грудної залози разом з хвостом Спенса, видаляється клітковина з регіонарними лімфатичними вузлами. Проводиться переміщення мобілізованого клаптя медіально у ложе видаленого квадранта (у верхньовнутрішній квадрант грудної залози) з фіксацією останнього до великого грудного м'яза на рівні верхнього края грудної залози. Виконують зшивання між собою переміщеного клаптя та тканин нижньовнутрішнього квадранта та пошарове ушивання післяопераційної рани.

Приклад конкретного виконання

Хвора Н., 53 роки, звернулася зі скаргами на пухлину у правій грудній залозі. Утворення виявила самостійно, не лікувалася. Спадковий анамнез необтяжений. З боку інших органів і систем без особливостей. Локальний статус: у правій грудній залозі у верхньовнутрішньому квадранті утворення до 2 см в діаметрі, щільної консистенції. Регіональні лімфатичні вузли не пальпуються. На мамограмі правої грудної залози у краніокаудальній проекції спостерігається неоднорідна тінь з не чіткими й не рівними контурами, розміром до 2 см в діаметрі, скірозний тип росту.

Поставлено діагноз - рак правої грудної залози T1cNoMo I ст. 2 кл. гр. Пацієнтка була госпіталізована для оперативного лікування до відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту рака. Хворій виконано квадрантектомію правої грудної залози з регіонарною лімфатичною дисекцією за наведеною методикою. Перебіг післяопераційного періоду неускладнений, термін перебування хворої у стаціонарі становив 3 доби, післяопераційна рана загоїлась первинним натягом. Через 2 місяці на контрольному огляді відсутній дефект тканин в зоні видаленого квадранта грудної залози.

Спосіб, що запропонований, був апробований на базі кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, у Національному інституті раку протягом 2010-2016 років та показав себе як високоефективний, що дозволяє його рекомендувати для використання в практиці спеціалізованих відділень онкологічних установ.

Джерела інформації:

1. Baildam A.D. Oncoplastic surgery of the breast. Br J Surg 2002; 89:532-3.

2. Clough KB, Lewis JS, Couturand B, Fitoussi A, Nac S. Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg 2003; 237:26-34.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб виконання квадрантектомії з регіонарною лімфатичною дисекцією у хворих на рак грудної залози з локалізацією пухлини у верхньовнутрішньому квадранті, що включає виконання розтину шкіри грудної залози по лініях розмітки, видалення квадранта грудної залози з пухлиною та регіонарними лімфатичними вузлами в межах здорових тканин та здійснення пластичного етапу операції, який **відрізняється** тим, що виконують розмітку грудної залози над верхньовнутрішнім квадрантом, який підлягає видаленню, періареолярно та над верхньозовнішнім квадрантом для виконання мобілізації клаптя та лімфатичної дисекції, здійснюють розтин шкіри грудної залози по лініях розмітки та широке сепарування шкірних клаптів, видаляють верхньовнутрішній квадрант грудної залози з пухлиною в межах гістологічної "чистоти" тканин, здійснюють мобілізацію верхньозовнішнього квадранта грудної залози разом з хвостом Спенса, видаляють клітковину з реіонарними лімфатичними вузлами, переміщують мобілізований клапоть медіально у ложе видаленого квадранта (у верхньовнутрішній квадрант грудної залози) з фіксацією останнього до великого грудного м'яза на рівні верхнього краю грудної залози, зшивають між собою переміщені клапоть і тканини нижньовнутрішнього квадранта та пошарово ушивають післяопераційну рану.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601