

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 жінок як в Україні так і в 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 $8,61 \pm 2,62$ 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% ПА та 36,36% ПВ). 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 (13,33%). 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, $p = 0,25206$. 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 ефективно 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 recurrence). 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, and the 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 surgery. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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-асоційований рак молочної залози // Онкологія. – Т.21, №1 (79). – К: «Морион», 2019. – С. 44-49. DOI: [10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7511](https://doi.org/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 // Онкологія. – 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, Sydorчук 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, Sydorчук 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, Sydorчук 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. Sydorчук. BRCA-associated breast cancer patients management // Przegląd 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. Sydorчук, 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. Sydorчук, 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 // Онкологія: 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 // Онкологія: тези наукових доповідей «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 // Онкологія: тези наукових доповідей «Х 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 верхньовнутрішньому квадранті. – Патент на корисну модель №118154. – Бюл. №14. – 25.07.2017.