

# Мультидисциплінарний підхід в лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33740

У вересні 2024 р. відбулася науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі». Спікери форуму — провідні фахівці, які поділилися досвідом командної роботи за терапевтичним напрямком «Онкологія» у межах неординарного за змістом та нетрадиційного за форматом заходу, слухачі якого стали учасниками показового засідання мультидисциплінарного консиліуму (МДК) в контексті реального клінічного випадку, розглянутого у 10-річній ретроспективі та реаліях можливостей сучасної онкології.

**Ключові слова:** BRCA1/2; PARP-інгібітори; олапариб; рак грудної залози.

Відкрив конференцію керівник центру мамології Лікарні ізраїльської онкології LISOD Андрій Жигулін, розкривши у своїй доповіді принципи роботи і напрямки розвитку мультидисциплінарного підходу в лікуванні раку грудної залози (РГЗ). Доповідач розглянув стратегії лікування онкологічних захворювань і наголосив, що правильне лікування починається з правильного діагнозу, а саме з визначення стадії захворювання за TNM та біологічних характеристик пухлини (гістологічного типу, результатів імуногістохімії (ІГХ), молекулярно-генетичних особливостей). Важливо враховувати параметри пацієнта, супутню патологію, можливі ускладнення та вартість лікування, необхідність фізичної, психологічної та соціальної реабілітації хворого, а також можливості лікувальної установи та системи загалом. Складові лікування РГЗ являють собою довгий перелік — це діагностика, що включає скринінг, візуалізаційні (наприклад комп'ютерна томографія (КТ)), гістологічні та молекулярно-генетичні обстеження, онкологічний консиліум, паліативну та системну терапію (хіміотерапію (ХТ), гормонотерапію, таргетну терапію, імунотерапію), знеболення, догляд, симптоматичну терапію, променеву терапію (РТ), оперативне втручання та хоспіс. На практиці комплексний клінічний підхід втілюється в низку послідовних етапів — таких як хірургія (регіонарне стадіювання, відтермінована реконструкція), радіотерапія, системна терапія (ХТ, гормонотерапія), супровід пацієнта (реабілітація, фізіотерапія, психологічне консультування), соціальна адаптація, професійна адаптація, спостереження, регулярні огляди та обстеження, формування бази даних, аналіз результатів лікування.

Історія створення МДК відноситься нас до 1986 р., коли в доповіді Комісії Форреста на замовлення уряду Великої Британії були запропоновані нові принципи скринінгу РГЗ. Серед іншого зазначалося, що пацієнти з високим клінічним індексом підозри на онкопатологію мають проходити — тепер уже класичну — «потрійну оцінку», яка включає триаду клінічного, радіологічного оглядів та гістопатологічного аналізу зразків тканин. У висновку комісії зазначено, що оцінка виявлених аномалій потребує спеціальних методів. Ці методи найкраще впроваджуються спеціалізованою мультидисциплінарною командою у складі клініциста, радіолога та патологоанатома, які навчені діагностичні захворювань грудної залози, а також рентгенлаборанта, спеціалізованої медсестри та працівника реєстрації. Наявність таких команд є важливою передумовою створення служби скринінгу на РГЗ. У результаті експертна консультативна група міністерства охорони здоров'я Англії та Уельсу з питань раку визначила формування онкологічних МДК «необхідною умовою, і лікарні прийняли цей підхід повсюдно». Подальші порівняльні дослідження виявили значну різницю між клінічними результатами традиційного та мультидисциплінарного підходів до лікування РГЗ на користь останнього.

Тож на сьогодні мультидисциплінарний підхід — це інтегрований командний підхід до лікування онкологічних захворювань, у якому в процес залучені медичні працівники, кожен

із власним досвідом, які розглядають усі засновані на принципах доказової медицини варіанти лікування та спільно і зацікавлено розробляють план для кожного пацієнта на індивідуальній основі. МДК представлена групою спеціалістів різних галузей охорони здоров'я, які збираються разом у певний час (фізично в одному місці чи дистанційно) для обговорення проблем конкретних хворих, і кожен з яких може самостійно, спираючись на принципи доказової медицини, робити свій внесок у діагностичні та лікувальні рішення щодо пацієнта. Мета такого підходу — досягнення максимальної ефективності терапії, що полягає в міждисциплінарному професіоналізмі лікарів, колегіальній співпраці, пацієнтоцентричності та професійній відповідальності.

Остаточне рішення щодо лікування ухвалюється лише на міждисциплінарному консиліумі за участю всіх дотичних лікарів з урахуванням думки добре поінформованого пацієнта. Робота МДК потребує координації та співпраці лікарів різних спеціальностей за умови, що всі її члени працюють на високому професійному рівні за спільними стандартами та професійною ідеологією, згідно з принципами доказової медицини. Спільне колегіальне рішення МДК засноване на доказовій медицині, мінімізує помилки і є більш точним та ефективним, ніж сума думок кожного фахівця окремо. Такий підхід покращує зв'язок між різними медичними спеціальностями, підвищує освітній рівень лікарів, сприяє зниженню вартості лікування та підвищенню його ефективності. Натомість відсутність мультидисциплінарного обговорення значно підвищує ймовірність помилок та призначення неадекватної терапії (надмірної чи недостатньої). Організаційні форми функціонування МДК включають мультидисциплінарний консиліум (регулярні зустрічі для ухвалення і оформлення рішень), мультидисциплінарну клініку (безперервний процес взаємодії лікарів різних спеціальностей у процесі супроводу пацієнта), організаційно-технічне забезпечення (навіть спеціальне виділене часу та погодженого розкладу для всіх учасників, зручного та обладнаного приміщення, можливості переглядати візуальні матеріали та адекватного дистанційного зв'язку).

Доповідач акцентував увагу на важливості ролі авторитетного лідера, який модерує весь процес та слідкує за дотриманням визначених правил і стандартів, та секретаря, який відповідає за належне оформлення документації.

Окремо підкреслено необхідність адекватного формування списку пацієнтів та їх представлення. За повноцінне попереднє обстеження, збір анамнезу та доповідь про хворого колегам відповідає лікуючий лікар. Розподіл пацієнтів проводиться за категоріями, такими як первинні пацієнти (визначення адекватності обстежень та стратегії лікування); хворі, які закінчили певний етап лікування і потребують уточнення наступного етапу (хірургія, неоад'ювантна терапія); пацієнти під спостереженням (черговими плановими обстеженнями), уточнення наступного етапу (хірургія, неоад'ювантна терапія, ад'ювантна лікування); хворі без змін (можуть не вноситися на обговорення); пацієнти з підозрілими знахідками (потре-

бують змін у плані обстеження); пацієнти з ускладненнями (потребують зміни чи корекції лікування); особи з метастазами (оцінка ефективності чергового етапу лікування, потребують чи не потребують змін терапії). Принципи формування діагнозу МДК полягають у максимальній інформативності, відповідності стандартам Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), номенклатурі хірургічних маніпуляцій, спільній стилістиці, універсальності і традиційності, ретельності та точності в деталях за максимальної лаконічності та адаптивності до наявної бази даних.

Надалі автор звернув увагу на актуальні проблеми, що виникають у процесі впровадження МДК у вітчизняну клінічну практику — це брак часу та ресурсів, опір персоналу змінам, внутрішні психологічні перешкоди в колективі, використання різних базових настанов, відсутня чи недостатня формалізація даних та їх аналіз. Оцінка результатів роботи МДК має включати аналіз клінічних результатів, задоволеності хворих, задоволеності лікарів, тривалості діагностичного процесу, участі в клінічних дослідженнях та дотримання міжнародних рекомендацій, показників виживаності пацієнтів.

В якості прикладу доповідач презентував організаційну структуру МДК у Лікарні ізраїльської онкології LISOD, де він очолює мамологічний центр. У складі мамологічного МДК LISOD є як постійні члени (клінічні онкологи, хіміотерапевти, хірург-маммолог, радіолог-діагност, радіаційний онколог), так і тимчасові члени на запрошення (патоморфолог, генетик, репродуктолог), а також голова консилиуму — головний клінічний онколог, а також секретар. МДК LISOD має контакт на постійній основі із супервайзером-консультантом професором Ідо Вольфом (Ізраїль). Для формування розкладу до роботи МДК залучені медичні адміністратори та за потреби реабілітолог, медичний психолог, нутриціолог. Періодичність та тривалість засідань — вівторок та п'ятниця, 40–60 хв на обговорення та 30–40 хв на оформлення висновків.

Щодо винесення на обговорення пацієнтів на консилиум, то обов'язковими до вибору для обговорення є первинні пацієнти, хворі, які закінчили певний етап лікування і потребують уточнення наступного етапу, пацієнти з прогресією чи ускладненнями на тлі призначеної терапії. Необов'язкові до обговорення хворі під спостереженням та без погіршення стану.

Доповідач зазначив, що, попри значний досвід, досі існують проблеми організації роботи МДК у LISOD, найважливішою з яких є проблема створення актуальної, повноцінної та зручної бази даних. Поза цим, непересічний досвід LISOD у створенні й організації роботи МДК безумовно стане в нагоді клінічним фахівцям, які прагнуть втілювати мультидисциплінарний підхід в інших лікувальних установах.

Надалі в межах конференції відбулося показове засідання МДК, в ролі учасників якого виступили доповідачі Андрій Валентинович Жигулін; Максим Сергійович Єрмаков, клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD; Марина Вячеславівна Соколовська, кандидатка медичних наук, доцентка, лікарка — променева терапевтка Лікарні ізраїльської онкології LISOD; Андрій Вячеславович Гурандо, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-рентгенолог I категорії, лікар з ультразвукової діагностики (УЗД) II категорії; Марина Віталіївна Слісаренко, лікарка-патологиня Медичної лабораторії CSD Lab; Софія Сергіївна Лівшун, генетик Медичної лабораторії CSD Lab.

Учасники на прикладі реального клінічного випадку РГЗ продемонстрували можливості, переваги, організаційні особливості, проблеми та результати роботи МДК у ретроспективі й за умов сучасних світових досягнень і теперішніх вітчизняних реалій.

Пацієнтка М., 1986 р.н. (28 років на момент першого звернення), без сімейного анамнезу, у періоді пременопаузи, звер-

нулася зі скаргами на наявність утворення в правій грудній залозі. Призначене обстеження: УЗД, мамографія, трепан-біопсія утворення, позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) / КТ), генетичний аналіз. На етапі первинної діагностики УЗД грудних залоз від вересня 2014 р. виявлено, що справа на 2 год візуалізується неоднорідне гіпоехогенне утворення неправильної форми з чіткими контурами 2.2×1.6 см. Відстань до шкіри близько 1,0 см, до соска >1,0 см. Видимі пахові лімфовузли не збільшені, диференціація шарів збережена. Висновок: РГЗ праворуч без ознак залучення пахових лімфовузлів, ліворуч — без особливостей. За підсумком консультацій, наданих мамограм від вересня 2014 р. залозиста тканина неоднорідної щільності, частково залозиста та частково жирова. Праворуч у верхньо-внутрішньому квадранті визначається округле утворення з нечітким контуром 2,0 см у діаметрі, патологічні кальцифікати не візуалізуються. Висновок: РГЗ праворуч без ознак залучення пахових лімфовузлів, ліворуч — без особливостей. За допомогою мікроскопічного дослідження встановлено, що тканина грудної залози має некрози та велике рубцювання поряд із солідними проліфератами атипичного протокового епітелію з поліморфними ядрами. У імуногістохімічному дослідженні зафіксовано, що пухлина ER-негативна, PR-негативна, HER2/неу-негативна, Ki-67 — 30%. У підсумку дослідження біоптатів правої грудної залози дозволило встановити, що утворення є низькодиференційованою тричі негативною інвазивною неспецифікованого типу протоковою карциномою G3: Elston-Ellis-Score 3+2+3=8. Під час генетичного обстеження методом ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) ДНК периферичної крові від вересня 2014 р. мутацій в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1*, відповідальних за сімейну форму РГЗ та яєчників не виявлено. У результатах системного обстеження ПЕТ / КТ від вересня 2014 р. виявлено метаболічно активне утворення верхньо-медіального квадранту правої грудної залози, що інтимно прилягає до грудного м'яза. ПЕТ / КТ-ознак регіонарного та віддаленого вторинного ураження не встановлено.

Представлено клінічний діагноз та висновок консилиуму від 2014 р.: інвазивна протокова карцинома правої грудної залози cT2(2,2см)N0M0G3, Ki-67 — 30%, ER-, PR-, HER2/неу-негативна, IIa стадія, II клінічна група. Відсутність поширених мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Рекомендовано хірургічне лікування в об'єкті лампектомії / мастектомії (+/- реконструкція) з біопсією сигнального лімфовузла. Об'єм ад'ювантного лікування визначатиметься після одержання результатів гістологічного дослідження операційного матеріалу. Учасникам заходу було запропоновано відповісти на питання для обговорення: наскільки повноцінним є первинне обстеження пацієнтки? Які є показання до системного обстеження? Чи обов'язково проводити ПЕТ / КТ при первинному обстеженні? Які параметри мають вказуватися в радіологічних висновках (УЗД, мамографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ), КТ, ПЕТ / КТ)? Чи достатньо проводити генетичне дослідження методом ПЛР? Чому рекомендовано починати лікування з хірургічного етапу? Враховуючи вік пацієнтки, чи мали проводитися заходи щодо захисту фертильності?

Надано слово радіологу А.В. Гурандо, який зазначив, що слід розглядати подальші заходи з діагностичної візуалізації тільки за наявності ознак та симптомів метастатичної хвороби та для пацієнтів з клінічно високим ризиком. УЗД грудної залози, діагностичний томосинтез, діагностична мамографія та МРТ з контрастом зазвичай доречні для хворої із вперше виявленою клінічною стадією РГЗ від I до IIa (рання стадія), для оцінки локального поширення захворювання. Ці процедури є взаємодоповнювальними, тобто призначається більше 1 процедури в комплексі або одночасно, де кожна процедура надає унікальну клінічну інформацію для ефективного менеджменту лікування пацієнта.

С.С. Лівшун окреслила можливості сучасних генетичних досліджень порівняно з генетичними дослідженнями, які були доступні у 2014 р.

ПЛР — це лабораторний метод швидкого підвищення низьких концентрацій бажаних фрагментів ДНК у певному досліджуваному зразку. ПЛР передбачає використання коротких синтетичних фрагментів ДНК, які називаються праймерами, для вибору ділянки геному, що потрібно ампліфікувати, а потім кілька циклів синтезу ДНК для ампліфікації цієї ділянки. Метод ПЛР дозволяє детектувати тільки вже відомі мутації. Мультиплексування є ускладненим при використанні ПЛР. Отже, ПЛР зазвичай є ефективним вибором, коли кількість досліджуваних мішеней невелика ( $\leq 20$  мутацій). Наразі доступне секвенування наступного покоління (next generation sequencing — NGS), або масове паралельне секвенування, чи високопродуктивне секвенування. Це метод визначення первинної структури (послідовності нуклеотидів) досліджуваної молекули ДНК, який дозволяє секвенувати велику кількість фрагментів паралельно (що неможливо за допомогою традиційного секвенування за Сенгером). NGS дозволяє одночасно секвенувати необмежену кількість генів і детектувати необмежену кількість мутацій, виявляти рідкісні або ще не описані генетичні зміни.

На момент встановлення діагнозу в арсеналі лікарів-генетиків не було іншого вибору, окрім ПЛР-дослідження, але сьогодні, безумовно, пацієнці було б призначено генетичний аналіз методом NGS. На сьогодні в контексті пошуку спадкових мутацій при РГЗ ПЛР варто застосовувати лише тоді, коли відомо, що у сім'ї наявна певна мутація, і лікар шукає конкретно її. Важливо, що наразі в Україні доступна можливість безоплатного тестування генів *BRCA1/2* для пацієнтів із вперше діагностованим інвазивним неметастатичним HER2-негативним РГЗ.

Клінічний онколог М.С. Єрмаков зазначив, що згідно з рекомендаціями NCCN, пацієнтки з раннім тричі негативним РГЗ (рТНПРГЗ) є кандидатами на проведення неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ). Залежно від виявлення мутацій *BRCA1/2* змінюється тактика вибору НАХТ.

У низці клінічних досліджень встановлено, що пацієнти з раннім РГЗ (рРГЗ) та мутаціями *BRCA1/2* зазвичай більш чутливі до стандартної ХТ, ніж пацієнти без *BRCA1/2*-мутацій. Особи з мутаціями *BRCA1/2* дуже добре реагують на стандартну ХТ на основі антрацикліну+таксану незалежно від застосування платини. У дослідженнях фази III клінічних досліджень олапарибу порівняно з плацебо як ад'ювантної терапії HER2-негативного РГЗ з гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* з підвищеним ризиком рецидиву доведено, що застосування олапарибу знижує ризик інвазивного рецидиву або смерті на 42% порівняно з плацебо. Застосування олапарибу продемонструвало значущу користь щодо впливу на показник загальної виживаності (ЗВ) порівняно з плацебо: 4-річна виживаність пацієнтів у групі, що приймала олапариб, становила 90%. У цьому дослідженні досягнуто статистично значущого підвищення показника ЗВ. Різниця між показниками вірогідності рецидиву (ВР) у досліджуваних групах становила 3,4% на користь олапарибу.

Доповідач окремо підкреслив, що всі пацієнтки в період пременопаузи з рРГЗ обов'язково мають бути проінформовані про потенціальний вплив ХТ на фертильність з подальшою пропозицією про варіанти її збереження. Кріоконсервація ооцитів і тканини яєчників є сучасними рекомендованими варіантами збереження фертильності. У системному огляді і метааналізі 13 досліджень для оцінки ефективності та безпеки 2 режимів — ХТ та ХТ + гозерелін у якості НАХТ для пацієток з рРГЗ (n=873) виявлено, що ХТ + гозерелін значуще знижує частоту передчасного виснаження яєчників та допомагає жінці реалізувати її дітородну функцію краще порівняно із застосуванням тільки ХТ.

Надалі учасники МДК розглянули тактику та техніку виконання I-го хірургічного етапу лікування пацієнтки. Їй проведено онкопластичну лампектомію з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + біопсія сторожових лімфатичних вузлів (БСЛВ) праворуч. Маса видаленої тканини становила 36 г. Хірург-онколог проаналізував вплив генетичного статусу жінки на тактику хірургічного лікування. При негативному результаті щодо мутацій надається перевага лампектомії перед мастектомією. За наявності патогенних та імовірно патогенних мутацій у генах *BRCA1/2* надають перевагу мастектомії.

При цьому однобічна мастектомія є профілактикою іпсилатеральних рецидивів, двобічна мастектомія — профілактикою іпси- та контралатеральних рецидивів. Мутації генів *BRCA1/2* з невизначеною значущістю передбачають стандартний підхід із подальшим спостереженням. Хірург наголосив, що пацієнтка, незважаючи на рекомендації, наполягла на проведенні стандартної операції. Важливою складовою оперативного втручання з видалення пухлини є радіологічний інтраопераційний контроль країв резекції із використанням методів УЗД, мамографії видаленого препарату, МРТ видаленого препарату з урахуванням ефективності та економічної доцільності. Інтраопераційна ультразвукова оцінка препарату — швидка і надійна методика. Мамографічно анонімні препарати злоякісних новоутворень грудної залози, які візуалізуються сонографічно, можуть підтвердити наявність ураження, оцінити його макроскопічні межі та потенційно уникнути повторного оперативного втручання.

Патологиня М.В. Слісаренко ознайомила аудиторію з можливостями морфологічного інтраопераційного контролю країв резекції методами цитології, гістології, ІГХ, електропровідності тканин спеціальними датчиками. Інтраопераційна оцінка чистоти країв резекції зазвичай проводиться макроскопічно, цитологічно (мазок-відбиток), гістологічно (заморожені зрізи). Які обмеження інтраопераційної оцінки країв резекції? Це помилки семплінгу, великі зразки / великі пухлини, екстенсивна протокова карцинома *in situ*, інвазивна часточкова карцинома, зразки після НАХТ, артіфіційні зміни тканин / якість гістологічних препаратів.

Після оперативного втручання МДК встановив і зафіксував післяопераційний діагноз, висновок консилиуму та подальші рекомендації. Діагноз: інвазивна протокова карцинома правої молочної залози pT2(2,9 см)N0(0/2sn)M0G3. Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/neu-негативна, ІА стадія, І клінічна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПАР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014). Рекомендовано: ад'ювантна ХТ за протоколом АС (доксорубіцин + циклофосфамід; 4 цикли) + паклітаксел (12 шотижневих введень), ад'ювантна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в сумарній осередковій дозі (СОД) 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр /8 фракцій, контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, мамографія щорічно.

Слухачам запропоновано взяти участь в обговоренні питань: наскільки адекватною є рекомендована схема ад'ювантної ХТ? які рекомендації були б зараз і чому? наскільки адекватною є схема ПТ? які рекомендації були б зараз? якою є оптимальна схема реабілітації та спостереження пацієнток з рРГЗ?

Слово надано клінічному онкологу, який зазначив, що відповідно до рекомендацій NCCN ад'ювантна терапія осіб з рТНПРГЗ проводиться залежно від патологічної стадії, результатів ПЛР та наявності *BRCA1/2m*. Пацієнти з РГЗ та мутаціями *BRCA1/2* — це окрема група хворих, які мають агресивну форму захворювання. Пацієнти з мутацією *BRCA1/2* на 20 років молодші в середньому на момент встановлення діагнозу порівняно із загальною групою пацієнтів з РГЗ. Вони мають значуще вищу частоту метастазування



у центральну нервову систему (ЦНС) як перший рецидив, до 40 разів вищий довічний ризик розвитку первинного раку яєчників, у 3,5 раза вищий ризик розвитку контралатерального РГЗ порівняно з пацієнтами, які не є носіями таких мутацій. Доповідач відмітив, що хворі на рРГЗ із підвищеним ризиком рецидиву після первинної терапії потребують призначення препаратів, що добре переносяться, для поліпшення та збереження відповіді на лікування. Застосування олапарибу сприяє значному зниженню ризику рецидиву, підвищує виживаність без ознак захворювання (ВБОЗ) порівняно з плацебо, зокрема у пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2*. Застосування олапарибу знижує ризик смерті на 32%, частоту розвитку інших первинних видів раку, не пов'язаних із грудною залозою, вдвічі порівняно з плацебо.

Променева терапевтка зазначила, що під час форуму St.Gallen (Vienna 2021): Brief summary of the customizing therapies for women with Early Breast Cancer переглянуто багато ключових питань та запропоновано нові рекомендації щодо ад'ювантної ПТ рРГЗ. Консенсусу досягнуто в питаннях об'ємів опромінення, доз та тривалості ПТ. Тому, якщо у 2014 р. пацієнтка отримала ад'ювантну ПТ на ділянку ураженої грудної залози у вигляді СВД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій, то зараз її була би рекомендована ад'ювантна гіпофракційна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в сумарній вогнищевій дозі (СВД) 40,05 Гр/15 фракцій + boost на ложе видаленої пухлини в СВД 10 Гр/5 фракцій.

Учасники МДК обговорили оптимальну схему спостереження пацієнток з рРГЗ і погодилися з тим, що вона має включати клінічний огляд 1–4 рази впродовж перших 5 років, надалі щорічно + рентгеновська мамографія кожні 12 міс. За відсутності клінічних показань немає необхідності проведення візуалізаційних чи лабораторних досліджень для скринінгу метастазів. Існують дані, які свідчать про те, що програми спостереження (для раку грудної залози I–II стадій), які базуються лише на регулярних клінічних оглядах і щорічній мамографії, настільки ж ефективні, як і більш інтенсивні підходи, засновані на регулярному виконанні лабораторних та інструментальних досліджень, з точки зору своєчасності виявлення рецидивів, ЗВ та якості життя. Лікар-радіолог підкреслив, що немає достовірних даних, які б демонстрували зменшення кількості рецидивів чи підвищення виживаності у пацієнток з передопераційним МРТ. Так, МРТ може бути корисною для оцінки РГЗ до і після передопераційної системної терапії для визначення ступеня захворювання, відповіді на лікування та визначення потенціалу для органозберігаючої операції: при виявленні інших клінічно прихованих захворювань у хворих з паховими метастазами, хворобою Педжета або інвазивною лобулярною карциномою, яка незадовільно визначається при мамографії та УЗД. Потрібно зважати і на те, що хибнопозитивні результати при МРТ грудної залози є поширеним явищем. Хірургічні рішення не мають ґрунтуватися виключно на результатах МРТ, рекомендоване проведення додаткової біопсії із зони МРТ-інтересу. У підсумку користь МРТ у подальшому спостереженні пацієнток після проведеного лікування РГЗ остаточно не визначена, слід розглядати її використання для жінок зі встановленим діагнозом віком до 55 років або для пацієнток з оперованими грудними залозами.

У розглянутому реальному клінічному випадку ад'ювантна ХТ пройшла без ускладнень, ад'ювантна ПТ — з очікуваними променевими реакціями (променевий дерматит середнього ступеня). Хвора пройшла реабілітацію — їй проведено курс лімфодренажного масажу комірцевої зони та верхніх кінцівок. Рекомендовано: ад'ювантну ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел (12 щотижневих введень), ад'ювантну ПТ на ділянку ураженої грудної залози в СОД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій, контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, мамографія щорічно.

На жаль, у травні 2020 р. у пацієнтки виявлено пухлину в контралатеральній грудній залозі. Висновки МДК за результатами обстежень включали:

1) діагноз (5.2020):

- інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози cT2 (2,2 см) N1M0G3, Ki-67 — 70%, ER-, PR-, HER2/neu-негативний;
- інвазивна протокова карцинома правої грудної залози pT2 (2,2 см) N0(0/10) M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/neu-негативний, ІА стадія, ІІ кваліфікаційна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014), ад'ювантної ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел (12 щотижневих введень), ад'ювантної ПТ на ділянку правої грудної залози в СВД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій;

2) рекомендації: НАХТ за протоколом доцетаксел + карбоплатин (6 циклів). У процесі лікування спостереження хірурга для визначення показань до розмітки пухлини.

Пацієнтці проведено 4 цикли неоад'ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ) за протоколом доцетаксел + карбоплатин з вираженою гематотоксичністю та повною клінічною відповіддю.

Присутнім запропоновані питання для обговорення: чи потрібно було призначати повторне генетичне дослідження? наскільки адекватним є призначений протокол? як би ми лікували зараз? які типові ускладнення ХТ та їх менеджмент? яким має бути хірургічний супровід НАХТ?

Генетикinja пояснила, які є показання до генетичного тестування згідно з протоколом NCCN. Враховуючи ранній розвиток захворювання, метакронний тричі негативний РГЗ та негативний результат попереднього обмеженого генетичного тестування, пацієнтці мало бути рекомендоване повторне розширене генетичне тестування методом NGS.

Щодо призначення НАХТ, клінічний онколог наголосив, що стандартна схема АС-Т залишається основною в НАХТ HER2-негативних пацієнтів з рРГЗ, а використання платиновмісних режимів має низьку силу рекомендацій.

У тлумаченнях NCCN 4.2023 зазначено: «Включення препаратів платини до схем неоад'ювантної хіміотерапії для ТНРГЗ залишається суперечливим. У декількох дослідженнях зафіксовано підвищення частоти повних патоморфологічних відповідей при включенні препаратів платини. Однак довгострокові результати залишаються невідомими». Тож, рутинне застосування препаратів платини як частини НАХТ ТНРГЗ не рекомендоване для більшості хворих (включно із носіями *BRCA1/2*-мутацій), але може бути розглянуте у пацієнтів, для яких необхідне отримання сильнішого локального контролю. Застосування препаратів платини в ад'ювантній терапії не рекомендується. Якщо препарати платини додані до схем на основі антрациклінів, оптимальної послідовності ХТ та вибору таксанвмісних сполук не встановлено. Карбоплатин можна застосовувати у схемі з пембролізумабом. Використання схем АС+Т разом з препаратами платини під час неоад'ювантної терапії рРГЗ підвищує рівень виживаності без подій, але, за результатами метааналізу клінічних досліджень, це не сприяє статистично достовірному підвищенню ЗВ у пацієнтів. Пухлини цієї групи хворих чутливі до хіміотерапевтичних препаратів, таких як антрацикліни або алкілюючі агенти (таксани); можна припустити, що за наявності *BRCA1/2m* відповідь на стандартну ХТ настільки висока, що частота патологічної відповіді досягає плато, і будь-який додатковий ефект від препаратів платини є незначним. У пацієнтів з ТНРГЗ при проведенні платиновмісної НАХТ відмічалася збільшення кількості гематологічних побічних явищ ґрейді III–IV та підвищення загальної токсичності. Сьогодні наявність мутації *BRCA1/2* асоціюється з більш сприятливим прогнозом для пацієнтів з РГЗ порівняно із хворими без *BRCA1/2m*, але за умов застосування препаратів для ХТ. За-

стосування PARP-інгібітора олапарибу після ХТ підвищує ЗВ пацієнтів із ТНПГЗ за наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2*. Перехресна резистентність між препаратами платини та інгібіторами PARP є клінічною проблемою та може бути опосередкована соматичними «реверсійними мутаціями» в генах *BRCA1/2*. Препарати платини та PARP-інгібітори мають перехресні механізми розвитку набутої резистентності. Так, рутинне застосування препаратів платини як частини неoad'ювантної терапії ТНПГЗ не рекомендоване для більшості пацієнтів (включно із носіями *BRCA1/2m*).

Надалі фахівці обговорили питання хірургічного супроводу неoad'ювантної терапії, а саме мету, проблеми та способи пре-хірургічного маркування пухлини.

Хірургічний етап (2-й) лікування пацієнтки складався із онкопластичної лампектомії з пластикою за Рібейро та аксиллярної лімфаденектомії (АЛД) ліворуч. Маса видаленого препарату — 12 г. Висновок консилиуму після операції включав:

1) діагноз: (10.2020) інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози pT2 (2,2 см)N0(0/10)M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/неу-негативна. Стан після 4 циклів НАХТ за протоколом доцетаксел + карбоплатин характеризувався поганою переносимістю та повною клінічною відповіддю, проведено онкопластична лампектомія з пластикою за Рібейро + АЛД (9.2020); інвазивна протокова карцинома правої грудної залози pT2 (2,9 см) N0 (0/2 sn) M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER, PR, HER2/неу-негативна, Па стадія, II клінічна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014), ад'ювантної ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел, ад'ювантної ПТ на ділянку правої грудної залози в СВД 50 Гр/25 фракцій boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій;

2) рекомендації: АХТ за протоколом капецитабін-моно (6 циклів); ад'ювантна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в СВД 40 Гр/15 фракцій boost на ложе пухлини 10 Гр/5 фракцій; контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз через 3 міс після закінчення ПТ та наступні кожні 6 міс, мамографія щорічно, спостереження реабілітолога.

Аудиторії запропоновано питання для обговорення: чи впливає біологічний підтип трихпс негативної пухлини на її чутливість до різних препаратів? чи відрізнялися би сучасні рекомендації ад'ювантного системного лікування? які показання до ад'ювантної терапії капецитабіном та її ефективність? поєднання ад'ювантної хіміє- та ПТ — чи не було це причиною ускладнень? Лікарка-патологія надала пояснення щодо показника інфільтрації пухлини лімфоцитами (tumor infiltrating lymphocytes — TILs). Пухлини з високим TILs — високоімуногенні, пухлини з низьким TILs — низькоімуногенні. *BRCA1/2*-мутації асоційовані із підвищеним рівнем TILs. Клінічний онколог підкреслив, що капецитабін залишається опцією для пацієнтів, які не мають доступу до олапарибу. Для ТНПГЗ-хворих групи підвищеного ризику, які не досягли ПЛР після стандартної НАХТ, можна розглянути можливість додавання 6–8 циклів капецитабіну. У дослідженні CIBOMA / GEICAM не вдалося довести ефективність капецитабіну для ВБ03 та ЗВ пацієнтів із рТНПГЗ. Натомість у дослідженні CREATE-X ефективність капецитабіну була найвищою в заздалегідь визначеній підгрупі осіб із рТНПГЗ підвищеного ризику. Променева терапевтка поінформувала, що в дослідженні CREATE-X додавання ад'ювантної терапії капецитабіном після передопераційної ХТ було безпечним та ефективним у подовженні безрецидивної виживаності та ЗВ, особливо серед пацієток з HER2-негативним РГЗ, у яких виявлено залишкову пухлину. Однак при цьому у пацієток відмічалися гематологічні явища будь-якого ступеня більш ніж у 40% жінок, з них ступеня G3 — у 11%, а негематологічні побічні явища — більш ніж у 20%. Тому, згідно з рекомендаціями NCCN, прийом капецитабіну

в ад'ювантному лікуванні слід розпочинати після завершення ПТ для зниження токсичності терапії.

Відмічалися гематологічні >40% (G3 — 11%) та негематологічні побічні явища (>20%).

У 2021 р. пацієнтка отримала консультацію в Туреччині, їй було рекомендоване розширене генетичне дослідження, у результаті якого виявлено гетерозиготний варіант *BRCA1/2*-мутацій, що має важливе клінічне значення, та рекомендовано рдинний генетичний скринінг.

Рідкісний випадок прокоментувала лікарка-генетикиня, яка зазначила, що генетичне консультування проводиться як передтестове та післятестове. Світова практика передбачає проведення генетичного консультування спеціалістами з відповідною освітою. Передтестове консультування включає оцінку психологічного стану, потреб та знань пацієнта, збір персонального та сімейного анамнезу, визначення доцільності проведення та необхідного об'єму генетичного тестування, етнічну приналежність, спосіб життя, обговорення можливих результатів тестування та можливої тактики дій відповідно до результатів тестування. Післятестове консультування передбачає обговорення результатів тестування та пов'язаних з ними ризиків, інтерпретацію результатів у контексті персонального та сімейного онкологічного анамнезу, обговорення (разом із кваліфікованим медичним працівником) рекомендованих варіантів лікування, включно із терапевтичними наслідками у випадку позитивного результату тестування, обговорення важливості інформування членів родини та надання матеріалів / ресурсів для інформування і тестування членів родини.

За кордоном у разі відсутності доступу до генетичного консультування частково роль генетичного консультанта може взяти на себе лікуючий лікар (клінічний онколог, хірург). Підкреслено, що в такому разі лікар, який видає направлення на генетичне тестування, має знати про можливості, обмеження та вартість різних видів тестування, а також мати знання та готовність консультувати хворого щодо будь-яких можливих результатів (наявність / відсутність мутацій, мозаїцизм, варіанти, пов'язані із клональним гемопоезом, тощо). Генетичне консультування в українських реаліях, на жаль, досі відмічається низкою вагомих недоліків, а саме відсутністю генетичних консультантів, застарілою програмою навчання медичних генетиків, яка не включає «онкогенетику», нестачею знань щодо «медичної сторони питання» у генетиків і щодо «біологічної сторони питання» у лікарів. На сьогодні швидке рішення вбачається у симбіозі «лікар + генетик».

Щодо результату генетичного тестування в цьому клінічному випадку, то він свідчить про те, що пацієнтка є носійкою одразу 2 патогенних мутацій гена *BRCA1*, кожна із яких знаходиться в гетерозиготному стані. Така ситуація є нетиповою, однак існують рідкісні повідомлення про складні гетерозиготні або двоалельні варіанти *BRCA1*-мутацій, пов'язані із анемією Фанконі. На молекулярному рівні це захворювання проявляється порушенням репарації ДНК та збільшенням кількості хромосомних розривів. У хворих відмічаються затримка розвитку, очевидна з дитинства, грубі дисморфні ознаки, недостатність кісткового мозку, підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень. Фізичні аномалії, наявні у близько 75% усіх уражених осіб, включають низький зріст, аномальну пігментацію шкіри, вади розвитку скелета верхніх та/або нижніх кінцівок, мікроцефалію й аномалії зорової та сечостатевої систем. Прогресуюча недостатність кісткового мозку з панцитопенією зазвичай проявляється в 1-ше десятиріччя. Поряд з цим у осіб, які не мають ранніх вад і недостатності кісткового мозку, солідні пухлини можуть бути першим проявом анемії Фанконі.

Зважаючи на результати генетичного тестування, хворій проведено профілактичну двосторонню мастектомію з одномоментною реконструкцією імплантатами та сіткою ретропекторально, лапароскопічну аднексектомію. За висновками МДК рекомендовано: контрольні огляди

онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, МРТ грудної залози з контрастом щорічно, контрольні огляди гінеколога — щорічно, спостереження реабілітолога. Під час подальшого спостереження станом на січень 2022 р. виявлені активні вузли лівого внутрішнього мамарного ланцюга та в середостінні, підозрілі щодо метастазів раніше відомої карциноми грудної залози, диференційний ряд яких може включати і реактивні / запальні зміни, зокрема після ПТ. За даними ПЕТ / КТ у середостінні виявлені 3 лімфовузли 5, 8 та 9 мм з накопиченням фтордезоксиглюкози (ФДГ). Хворій рекомендована паліативна ПТ та лікування олапарибом.

Пацієнтка продовжила лікування. На контрольному ПЕТ / КТ від січня 2023 р. зафіксовано зниження активності та невелике зменшення розмірів вузлів лівого внутрішнього мамарного ланцюга та в середостінні порівняно з даними від вересня 2022 р. Інших чи нових активних підозрілих уражень не знайдено.

МДК рекомендовано: продовжити лікування олапарибом з контролем через 3 міс, аналіз на рівень маркерів CA15-3 CA125, СЕА, спостереження реабілітолога. Учасникам конференції запропоновано обговорити питання щодо ПТ без морфологічної верифікації та технічних особливостей проведення ПТ на середостінні. Важливо також визначитися, чи принципово, що давати в першу лінію лікування — олапариб або препарати платини? Чи варто проводити дослідження на рівень PDL 1? Чи є сенс проводити його на гістологічних препаратах обох пухлин, чи необхідно отримувати свіжий гістологічний матеріал? Якими є принципи спостереження за метастатичними хворими на тлі паліативної терапії?

Променева терапевтка навела показання до опромінення парастернальних лімфовузлів: підвищений ризик метастазів: позитивні лімфатичні вузли (особливо якщо >4 вузлів), великий розмір пухлини (>5 см), метастази в парастернальних лімфовузлах, виявлені за допомогою радіоізотопних досліджень або ПЕТ / КТ, медіальна та центральна локалізація пухлини, рецидив або прогресування захворювання. Опромінення середостіння асоційоване з підвищеним ризиком пневмонітів та пізньою кардіоваскулярною смертністю, ризик якої виникає протягом 5 років після ПТ та виражений у жінок з кардіальними факторами ризику та тих, хто отримував системне лікування антрацикліном, трастузумабом, пертузумабом. Стереотаксична променева терапія тіла (Stereotactic Body Radiotherapy — SBRT) — сучасний метод лікування локалізованих пухлинних уражень із застосуванням великих доз іонізуючого випромінювання за невелику кількість сеансів. Апаратура для проведення SBRT включає високоточні лінійні прискорювачі. Вкрай важливим також є наявність сучасних пристроїв для іммобілізації, якісних способів візуалізації, що забезпечать прицільне лікування мішені, інтегровану візуалізацію та можливість контролювати динаміку пухлини. SBRT сприяє підвищенню ЗВ за мінімальних побічних явищ, не є інвазивним методом та не потребує госпіталізації.

Клінічний онколог пояснив, що реасесмент біомаркерів з ребіопсії метастатичного ураження рекомендований для ідентифікації пацієнтів щодо призначення таргетної терапії. Необхідною є біопсія принаймні першого рецидиву патології (розгляньте повторну біопсію в разі прогресування), оцінка ER- / PR- і HER2-статусу, комплексний аналіз гермінальних

та соматичних мутацій для виявлення кандидатів для таргетної терапії. За наявності *BRCA1/2m* можливе призначення PARP-інгібіторів або препаратів платини в першій лінії лікування метастатичного ТНРГЗ. У ретроспективному аналізі підгрупи одного з досліджень (OlympiAD) встановлено підвищення ЗВ осіб, які отримували олапариб і які раніше не отримували ХТ через метастатичне захворювання. Нудота, анемія та блювання були найпоширенішими побічними явищами, про які повідомлялося в групі олапарibu.

Лікарка-патологиня наголосила, що для визначення PDL1 може бути використаний матеріал трепан-біопсії або операційний матеріал, тому що обидва варіанти мають позитивні та негативні особливості, які впливають на якість дослідження. Потрібно враховувати, що первинні пухлини частіше PDL1 позитивні, ніж метастази, найнижчий рівень експресії в кісткових метастазах, а також рекомендується уникати тестування на метастази в печінку.

Принципи спостереження хворих з метастазами на тлі паліативної терапії, за експертною думкою радіолога, базуються на тому, що оптимальна частота повторних обстежень на тепер є невизначеною і насамперед залежить від стратегій моніторингу, що використовуються в клінічних дослідженнях. Частота моніторингу має балансувати між необхідністю виявлення прогресуючого захворювання, уникненням зайвої токсичності і неефективної терапії та використанням зайвих ресурсів. Переоцінку агресивності патології слід проводити у осіб з новими симптомами захворювання або коли вираженість симптомів збільшується незалежно від часового інтервалу від попередніх досліджень.

Надалі учасники МДК ще раз обговорили розглянутий клінічний випадок в історичному аспекті: наскільки адекватною була проведена терапія? як змінилася тактика лікування та методи досліджень протягом останніх 10 років з урахуванням нових досягнень молекулярної онкології? чи було можливо уникнути виникнення контрлатеральної пухлини та прогресування хвороби? Фахівці-онкологи зазначили, через те що медична і біологічна науки повсякчас розвиваються, потрібно вчасно впроваджувати в клінічну практику нові можливості. Це значно підвищує шанси пацієнтів на одужання. Безумовною запорукою ефективності лікаря в теперішньому світі є його постійна і безперервна освіта, зокрема і міждисциплінарна. Саме комплексний мультидисциплінарний підхід, втілення якого є сучасні МДК, допомагає в досягненні кращих результатів лікування.

### A Multidisciplinary Approach to Breast Cancer Treatment in Historical Perspective

In September 2024, LISOD Israeli Oncology Hospital held a scientific and practical conference entitled «A Multidisciplinary Approach to Breast Cancer Treatment in Historical Perspective». The conference speakers, leading experts in the field, shared their experience in team-based oncology care. In a unique and unconventional format, participants were able to attend multidisciplinary board meetings (MBDs) and discuss a real-life clinical case in the context of a ten-year retrospective analysis and the capabilities of modern oncology.

**Key words:** BRCA1/2; PARP inhibitors; olaparib; breast cancer.

*Євгенія Лук'янчук*