

УДК 616-006.04: 575.224.22  
DOI 10.11603/24116-4944.2023.1.13944

© С. А. Лисенко, А. М. Березовський, О. П. Некрашук, Я. В. Стойка, Г. П. Людкевич,  
А. П. Дністрянська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МУТАЦІЄЮ 5382INSC У ГЕНІ BRCA1 (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

**Мета дослідження** – висвітлити клінічний випадок пацієнтки, яка хворіла на рак молочної залози, асоційований з мутацією 5382insC у гені BRCA1.

**Матеріали та методи.** Проведено динамічне обстеження пацієнтки, яка хворіла на рак молочної залози. Пошук актуальної інформації щодо механізмів розвитку захворювання, асоційованого з мутаціями в гені BRCA, проводили в наукометричних базах, зокрема PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після діагностики раку молочної залози пацієнтці було проведено чотири курси хіміотерапії та органозберігальну операцію. Після лікування п'ять років спостерігалася ремісія, але згодом у пацієнтки було діагностовано рак яєчників. З приводу цього їй було рекомендовано провести діагностику на наявність мутації в гені BRCA. В результаті було виявлено наявність поліморфізму 5382insC вищезгаданого гену. Відомо, що для пацієнтів з даною мутацією рекомендовано інші схеми лікування, зокрема призначення інгібіторів полі (ADP-рибозо) полімерази, які є більш ефективними в пацієнок із раком молочної залози, асоційованим з мутаціями в гені BRCA. Також даним пацієнтам рекомендуються радикальні операції з мастектомією і видаленням придатків. Дане лікування могло би бути більш ефективним та запобігти розвитку раку яєчників через п'ять років. Пацієнтка мала двох доньок, яким був проведений такий самий аналіз і в результаті було виявлено, що старша дочка є носієм поліморфізму 5382insC. Їй було рекомендовано проводити щорічні планові обстеження для раннього виявлення патології у разі маніфестації захворювання та дотримуватися заходів задля запобігання розвитку раку молочної залози.

**Висновки.** Визначення поліморфізмів у груп ризику розвитку раку молочної залози, зокрема наявність в сімейному анамнезі хворих на дане захворювання, є доцільним задля запобігання розвитку даної патології, а також для призначення відповідної терапії, задля запобігання рецидивам.

**Ключові слова:** BRCA; рак молочної залози; рак яєчників; поліморфізм.

S. A. Lysenko, A. M. Berezovsky, O. P. Nekrashchuk, Ya. V. Stoika, H. P. Liudkevych, A. P. Dnistrianska  
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

### BREAST CANCER ASSOCIATED WITH 5382INSC MUTATION IN BRCA1 GENE (CLINICAL CASE)

**The aim of the study** – to highlight the clinical case of a patient suffering from breast cancer associated with the 5382INSC mutation in the BRCA1 gene.

**Materials and Methods.** A dynamic examination of a patient suffering from breast cancer was performed. The search for relevant information on the mechanisms of disease development associated with mutations in the BRCA gene was conducted in scientometric databases, including PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus.

**Results and Discussion.** After four courses of chemotherapy and organ-sparing surgery the woman went into remission. But five years later, the patient was diagnosed with ovarian cancer. She was recommended to be tested for the presence of a mutation in the BRCA gene. As a result, the presence of the 5382insC polymorphism in the BRCA was revealed. It is known that treatment with poly (ADP-ribose) inhibitors are more effective in patients with breast cancer associated with mutations in the BRCA gene. Radical operations with mastectomy and removal are also recommended for these patients. The patient had two daughters, who underwent the same analysis and as a result it was found that the older daughter is a carrier of the 5382insC polymorphism. She was recommended to conduct annual routine examinations for early detection of pathology in case of manifestation of the disease and to follow measures to prevent the development of breast cancer.

**Conclusions.** Determining polymorphisms in groups at risk of developing breast cancer, in particular, the presence of a family history of patients with this disease, is expedient in order to prevent the development of this pathology, as well as to prescribe appropriate therapy to prevent relapses.

**Key words:** BRCA; polymorphism; breast cancer; ovarian cancer.

**ВСТУП.** У підтриманні сталого стану генів та фізіологічному розвитку білка велику роль відіграє репарація [1]. Відомо, що при порушенні даної функції є можливість виникнення та розвитку генетичної нестабільності, що призводить до прогресування пухлинних процесів в організмі [2]. Одним із генів, що у свою чергу кодує білки, які беруть участь у регуляції синтезу ДНК, розпізнаванні та корекції розривів дволанцюгової спіралі, є ген BRCA [3]. BRCA кодує фосфопротеїн, який важливий для підтримання стабільності генома і зокрема діє як пухлинний

супресор та у своїй структурі має 22 екзони [4]. При онкогенних мутаціях у вищезгаданому гені спостерігається порушення розпізнавання фосфоліпідів. Даний процес відіграє важливу роль у репаративних механізмах [5]. Ген має локалізацію 17q21.31 [6]. Наявність мутації в гені викликає помилки транскрипції, порушення контролю клітинного циклу і клітинної адгезії. Також доведений зв'язок між структурними патологіями у гені та активацією процесів клітинного стресу, запалення та метилювання промотора, що є важливим чинником у розвитку пухлин-

них процесів через формування аномального білка [7].

Також функцією даного гена є обмеження нуклеотидної деградації, збереження симетричності реплікаційних виделок [8].

Відомо, що білок, кодований BRCA1, який втратив два сайти фосфорилування внаслідок точкових мутацій, не зміг відновити ушкоджену молекулу ДНК, що може призвести до розвитку пухлинних процесів [9].

Також вчені встановили, що при мутаціях у вищезгаданому гені спостерігається надмірна чутливість до агентів, які мають здатність ушкоджувати ДНК [10]. Доведено, що мутації в гені BRCA1 передаються по аутосомно-домінантному типу та часто призводять до раку молочної залози (ризик становить 57–60 %), раку яєчників (зустрічається у 40–59 %), колатерального раку молочної залози (ризик до 70 років збільшується до 83 %), раку простати у чоловіків, раку шийки матки, підшлункової залози, стравоходу, шлунка [11]. Дослідники також вказують на те, що можливий розвиток пухлинних процесів у безсимптомних носіїв [12].

Також є дані про те, що мутація в гені у 3–5 разів збільшує ризик розвитку пухлинних процесів у матці та підшлунковій залозі [13]. Наявність мутації збільшує ризик розвитку раку молочної залози, який, за даними ВООЗ, є найпоширенішим пухлинним захворюванням у жінок, яке має тенденцію до прогресування. Відомо, що наприкінці 2018 року кількість хворих перевищувала два мільйони [14].

Рак яєчників виникає внаслідок неконтрольованого поділу клітин в організмі, часто не має симптомів, що призводить до пізньої діагностики захворювання. Вчені вказують на те, що дане захворювання у 10–25 % являється генетичним [15]. Якщо брати до уваги всю інформацію та статистичні дані про розповсюдження раку у жінок, які є носіями поліморфізмів у гені BRCA, доцільним буде проведення скринінгових досліджень в осіб, які є родичами першого порядку людей, які хворіли на рак молочної залози та яєчників, задля проведення превентивних заходів щодо запобігання розвитку онкологічного захворювання.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – проаналізувати випадок раку молочної залози, асоційованого з мутацією 5382insC у гені BRCA1. Визначити можливі шляхи лікування та ранньої діагностики.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було опрацьовано матеріали з наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus для пошуку відповідної інформації щодо даної мутації, фізіологічних функцій гена, можливих шляхів ранньої діагностики та лікування. Було проведено динамічне спостереження за пацієнткою, а також було визначено наявність мутації в її потомства.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Жінка, 55 років, 03.04.2017 року звернулася зі скаргами до гінеколога на вузлове утворення у лівій молочної залозі. Загальний стан пацієнтки був задовільний. Сімейний анамнез хворої був обтяжений: її бабуся померла від раку яєчників у віці 60 років. Жінка мала двох доньок, перші пологи у віці 20 років, другі відбулися у 25. Відсутні аборти, мала одного викидня.

При проведенні УЗД було виявлено пухлину в лівій молочної залозі, діаметром 1,5 см і збільшення лівих пахвових лімфатичних вузлів до 2 см. За результатами гістологічного дослідження біоптату був виявлений

інфільтративний потоковий рак G2. За результатами дослідження кількості онкомаркерів було виявлено десятикратне збільшення CA125 (310).

Пацієнтці був виставлений діагноз: рак правої молочної залози ІІА стадії (T1N1M0).

Було проведено хірургічне лікування: органозберігаюча операція з видаленням пухлини та патологічно зміненого лімфатичного вузла згідно з протоколом лікування раку молочної залози. Пацієнтці було призначено 4 курси хіміотерапії за схемою AC: доксорубіцин (60 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день) та циклофосфамід (600 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1 день).

Після лікування кількісні показники онкомаркера досягли норми. Жінці було рекомендовано кожні 4 тижні у перший рік після лікування профілактично відвідувати лікаря. Їй виконували мамографію, УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору. Другий рік після втручання вона відвідувала лікаря один раз на пів роки, згодом – один раз на рік. Через 5 років у ході рутинного обстеження органів позаочеревинного простору в правому ячнику була виявлена пухлина. Також в печінці після детального обстеження було виявлено утворення, яке було схоже на метастатичні зміни. Онкологічні маркери досягали рівня 600. Була проведена хіміотерапія, яка тривала три курси і операція, яка включала в себе екстрипацію матки з додатками та оментектомією.

За рахунок обтяженого сімейного анамнезу та повторне захворювання пацієнтці було рекомендовано провести аналіз на наявність мутацій в гені BRCA. За результатами дослідження жінка мала гетерозиготний варіант поліморфізму 5382insC. Даний поліморфізм кодує 20 екзон гену BRCA1.

Жінка померла у 2022 році від ускладнень, які було спричинені раком яєчників. Після її смерті доньки жінки виявили бажання провести аналіз з приводу наявності в них поліморфізму гену BRCA. Жінки були віком 30 і 35 відповідно. Тридцятирічна жінка виявилася гомозиготою за диким типом, отже, вона не була носієм даного поліморфізму. Старша дочка була носієм поліморфізму 5382insC. Спираючись на результат генетичного дослідження, жінці було рекомендовано щорічне проведення мамографії, а також визначення онкомаркерів кожні 6 місяців. Також їй було рекомендовано уникати прямого сонячного випромінювання, відмова від шкідливих звичок, таких, як куріння та вживання алкогольних напоїв.

Можна стверджувати, що у випадку проведення тесту на наявність поліморфізму лікування у даної жінки могло би бути іншим і більш ефективним. За результатами досліджень при наявності даної мутації потрібно дотримуватися інших протоколів лікування раку молочної залози. Операція незалежно від стадії захворювання повинна бути радикальною. Це забезпечує неможливість рецидиву захворювання. Також при наявності раку молочної залози, асоційованого з мутаціями в гені BRCA, рекомендоване видалення матки та додатків для профілактики розвитку раку яєчників. Вчені вказують на доцільність призначення інгібіторів полі (ADP-рибози) полімерази, які блокують репарацію ДНК в пухлині, цим самим призводить до її гибелі. Саме цей фармакодинамічний аспект дії препарату безпосередньо впливає на етіологічну причину розвитку онкологічного захворювання у даного випадку. Препарат за результатами досліджень є ефективним при мутаціях у гені BRCA [16–18].

Важливим є те, що доньки хворої провели генетичне дослідження на наявність поліморфізму, оскільки мати жінок була носієм поліморфізму та мала рак молочної залози. Донька, яка була носієм поліморфізму, відповідно до нового протоколу повинна проходити рутинні профілактичні медичні огляди, які допоможуть виявити наявність пухлини на ранніх стадіях у разі її виникнення, а також згідно з рекомендаціями, вона повинна дотримуватися принципів здорового способу життя та уникати надмірної інсоляції, задля запобігання розвитку онкологічних захворювань.

Доведено, що скринінгові методи відіграють важливу роль у вчасній діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань. Phi X. A., Saadatmand S. et al. вказують на те, що у жінок, молодших 40 років, з мутаціями у гені BRCA1 за допомогою методу MPT та мамографії вдавалося діагностувати рак молочної залози на ранніх стадіях [19]. Носіям мутантного гена рекомендовано про-

ходити скринінгові методи, зокрема щорічну мамографію і MPT грудної залози після 25 років, трансвагінальне УЗД та визначення онкомаркерів кожні 6–12 місяців у віці 30 років або за 5–10 років від встановлення діагнозу у родичів. Також за даними Varol U., Kucukzeybek Y. et al. ефективним превентивним заходом щодо розвитку раку молочної залози та яєчників є хірургічне втручання, таке як сальпінгоофоректомія та мастектомія. При цьому ризик розвитку вищезгаданих захворювань знижується на 50 % [20].

**ВИСНОВКИ.** Згідно з дослідженнями, у людей, які мають родичів першого порядку, що страждали від раку молочної залози, доцільним є проведення аналізу на визначення мутації в гені BRCA. При наявності поліморфізмів важливим є проведення превентивних заходів, які будуть забезпечувати запобігання розвитку хвороби та проведення профілактичних оглядів, що забезпечить ранню діагностику раку молочної залози.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wright W. D. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks / W. D. Wright, S. S. Shah, W. D. Heyer // *J. Biol. Chem.* – 2018. – No. 293 (27) – P. 10524–10535.
2. Hopkins J. L. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities / J. L. Hopkins, L. Lan, L. Zou // *Genes. Dev.* – 2022. – No.36 (5–6). – P. 278–293.
3. BRCA genes: BRCA1 and BRCA2 / U. Varol, Y. Kucukzeybek, A. Alacacioglu [et al.] // *J. BUON.* – 2022. – No. 23 (4). – P. 862–866.
4. Wu Q. Phosphopeptide interactions with BRCA1 BRCT domains: More than just a motif *Prog Biophys / Q. Wu, H. Jubb, T. L. Blundell // Mol. Biol.* – 2015. – No. 117 (2–3). – P. 143–148.
5. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection / M. Jasin // *Oncogene.* – 2002. – No. 21 (58). – P. 8981–8993.
6. GeneCards – the human gene database. (n.d.). BRCA1 Gene - BRCA1 DNA Repair Associated. URL : <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA1>.
7. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2 / D. Samuel, A. Diaz-Barbe, A. Pinto [et al.] // *Cells.* – 2022. – No. 11 (3). – P. 53–59.
8. Replication gaps are a key determinant of PARP inhibitor synthetic lethality with BRCA deficiency / K. Cong, M. Peng, A. N. Kousholt [et al.] // *Mol. Cell.* – 2021. – No. 81 (15). – P. 3128–3144.
9. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks / D. Cortez, Y. Wang, J. Qin, S. J. Elledge // *Science.* – 1999. – No. 286 (5442). – P. 1162–1166.
10. RAD51 foci as a functional biomarker of homologous recombination repair and PARP inhibitor resistance in germline BRCA-mutated breast cancer / C. Cruz, M. Castroviejo-Bermejo, S. Gutiérrez-Enríquez [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2018. – No. 29 (5). – P. 1203–1210.
11. Breast-Ovarian Cancer, Familial 1 (BROVCA1) – MalaCards database. URL : [https://www.malacards.org/card/breast\\_ovarian\\_cancer\\_familial\\_1\\_2](https://www.malacards.org/card/breast_ovarian_cancer_familial_1_2).
12. Chen S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. J. Parmigiani // *Clin. Oncol.* – 2018. – No. 25 (11). – P. 1329–1333.
13. Lee Y. C. BRCA Genes and Related Cancers: A Meta-Analysis from Epidemiological Cohort Studies / Y. C. Lee, C. Y. Li // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – No. 57 (9). – P. 90–95.
14. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // *Breast Cancer.* – 2021. – No. 28 (6). – P. 1167–1180.
15. Ovarian Cancer (OC) – MalaCards database. URL : [https://www.malacards.org/card/ovarian\\_cancer](https://www.malacards.org/card/ovarian_cancer).
16. PARP Inhibitors for Breast Cancer: Germline BRCA1/2 and Beyond // M. C. S. Menezes, F. Raheem, L. Mina [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – No. 14 (17). – P. 1–7.
17. The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells / B. Arum, U. Akar, A. M. Gutierrez-Barrera [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2015. – No. 47 (1). – P. 262–268.
18. Cortesi L. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer / L. Cortesi, H. S. Rugo, C. Jackisch // *Target Oncol.* – 2021. – No. 16 (3). – P. 255–282.
19. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis / X. A. Phi, S. Saadatmand, G. H. De Bock [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2016. – No. 114 (6). – P. 631–637.
20. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2 / U. Varol, Y. Kucukzeybek, A. Alacacioglu [et al.] // *J. BUON.* – 2018. – No. 23 (4). – P. 862–866.

## REFERENCES

1. Wright, W.D., Shah, S.S., & Heyer, W.D. (2018). Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J. Biol. Chem.*, 293(27), 10524-10535. DOI: 10.1074/jbc.TM118.000372.
2. Hopkins, J.L., Lan, L., & Zou, L. (2022). DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities. *Genes. Dev.*, 36(5-6), 278-293. DOI: 10.1101/gad.349431.122.
3. Varol, U., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., Somali, I., Altun, Z., Aktas, S., & Oktay, T.M. (2018). BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J. BUON*, 23(4), 862-866. PMID: 30358186.
4. Wu, Q., Jubb, H., & Blundell, T.L. (2015). Phosphopeptide interactions with BRCA1 BRCT domains: More than just a motif. *Prog Biophys. Mol. Biol.*, 117(2-3), 143-148. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.02.003.
5. Jasin, M. (2002). Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene*, 21(58), 8981-8993. DOI: 10.1038/sj.onc.1206176.
6. GeneCards – the human gene database. (n.d.). BRCA1 Gene - BRCA1 DNA Repair Associated. Retrieved from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA1>.
7. Samuel, D., Diaz-Barbe, A., Pinto, A., Schlumbrecht, M., & George, S. (2022). Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells*, 11(3), 53-59. DOI: 10.3390/cells11030539.
8. Cong, K., Peng, M., Kousholt, A.N., Lee, W.T.C., Lee, S., Nayak, S., ... Cantor, S.B. (2021). Replication gaps are a key determinant of PARP inhibitor synthetic lethality with BRCA deficiency. *Mol. Cell*, 81(15), 3128-3144.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.06.011.
9. Cortez, D., Wang, Y., Qin, J., & Elledge, S.J. (1999). Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science*, 286(5442), 1162-1166. DOI: 10.1126/science.286.5442.1162.
10. Cruz, C., Castroviejo-Bermejo, M., Gutiérrez-Enríquez, S., Llop-Guevara, A., Ibrahim, Y.H., Gris-Oliver, A., ... Serra, V. (2018). RAD51 foci as a functional biomarker of homologous recombination repair and PARP inhibitor resistance in germline BRCA-mutated breast cancer. *Ann. Oncol.*, 29(5), 1203-1210. DOI: 10.1093/annonc/mdy099.
11. Breast-Ovarian Cancer, Familial 1 (BROVCA1). – MalaCards database. Retrieved from: [https://www.malacards.org/card/breast\\_ovarian\\_cancer\\_familial\\_1\\_2](https://www.malacards.org/card/breast_ovarian_cancer_familial_1_2).
12. Chen, S., & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin. Oncol.*, 25(11), 1329-1333. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
13. Lee, Y.C., Lee, Y.L., & Li, C.Y. (2021). BRCA Genes and Related Cancers: A Meta-Analysis from Epidemiological Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)*, 57(9), 90-95. DOI: 10.3390/medicina57090905.
14. Yoshida, R. (2021). Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*, 28(6), 1167-1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2.
15. Ovarian Cancer (OC) – MalaCards database. Retrieved from: [https://www.malacards.org/card/ovarian\\_cancer](https://www.malacards.org/card/ovarian_cancer).
16. Menezes, M.C.S., Raheem, F., Mina, L., Ernst, B., & Batalini, F. (2022). PARP Inhibitors for Breast Cancer: Germline BRCA1/2 and Beyond. *Cancers (Basel)*, 14(17), 1-7. DOI: 10.3390/cancers14174332.
17. Arun, B., Akar, U., Gutierrez-Barrera, A.M., Hortobagyi, G.N., & Ozpolat, B. (2015). The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 47(1), 262-268. DOI: 10.3892/ijo.2015.3003.
18. Cortesi, L., Rugo, H.S., & Jackisch, C. (2021). An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol.*, 16(3), 255-282. DOI: 10.1007/s11523-021-00796-4.
19. Phi, X.A., Saadatmand, S., De Bock, G.H., Warner, E., Sardanelli, F., Leach, M.O., ... Houssami, N. (2016). Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 114(6), 631-637. DOI: 10.1038/bjc.2016.32.
20. Varol, U., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., Somali, I., Altun, Z., Aktas, S., & Oktay, T.M. (2018). BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J. BUON*, 23(4), 862-866. PMID: 30358186.

Отримано 03.04.2023

Прийнято до друку 05.05.2023

Електронна адреса для листування: oleksandrane.kr@gmail.com