

the heterogeneity of sensory disturbances in a group homogeneous in terms of refraction type, age, and other parameters. In particular, we distinguished three subgroups according to the features of the variations of the MNVA in the orthogonal parts of the retinas: the group where the MNVA in the orthogonal meridians was the same, the group in which the MNVA in the vertical meridian was higher than in the horizontal and the group where the MNVA in the vertical meridian was lower than in horizontal. Such results make it possible to look at the problem of adaptation of the visual system to astigmatism from a different angle. Asymmetries in orthogonal visual acuity were recorded in both paired and leading eyes, and were often latent in the leading eyes, which is the basis for understanding MA as a binocular pathology. As a criterion for the effectiveness of the treatment, we used the fact of an increase in visual acuity and a change in the nature of visual acuity asymmetry in orthogonal meridians. After treatment, the number of eyes with the same MNVA in orthogonal retinal meridians increased by 47.92% and amounted to 81.25% (it was 33.33%). Accordingly, a group of patients who may need more vigorous pleoptic treatment was identified. At the same time, the use of usual hardware methods of treatment together with accommodation training have shown their effectiveness in most patients with amblyopia and astigmatism.

Key words: astigmatism; meridional visual acuity; meridional amblyopia, individual variations

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kachan O. V.: [0009-0002-9325-1900](https://orcid.org/0009-0002-9325-1900)^{BCD}

Kolomiyets V. O.: [0009-0000-7124-2048](https://orcid.org/0009-0000-7124-2048)^{ADEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kachan Oksana Viktorivna / Качан Оксана Вікторівна

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine / ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

Ukraine, 65001, Odessa, 49/51 Francuzskiy blvd / Адреса: Україна, 65001, м. Одеса, Французський бульвар 49/51

Tel.: +380631970689 / Тел.: +380631970689

E-mail: trolik1988@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 19.11.2022 / Стаття надійшла 19.11.2022 року
Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-244-251

UDC 618.11-006:618.19-006-085

Kravchenko O. V., Bashtan O. P., Chornobai A. V., Mukovoz O. E., Nahal O. V.

CLINICAL CASE: SYNCHRONOUS MALIGNANCY: LEFT BREAST AND OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH HEREDITARY BRCA1: 5382 INS C - MUTATION

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

kovtunolja@gmail.com

Breast cancer (BC) is a heterogeneous group of malignant neoplasms of epithelial origin from cells of the ducts or lobes of the parenchyma of the mammary glands, which arises as a result of complex interactions between body systems that affect the transformation of cells under the influence of various carcinogens. In the structure of oncological morbidity in Ukraine, breast cancer occupies the first place. The incidence rate of breast cancer has increased 2.5 times over the past 30 years, with an annual increase of 7.1%. Ovarian cancer (OC) is a malignant tumour arising from the epithelial tissue of the ovaries. This type of cancer is the fifth most common among women. This work reviews the literature on the hereditary aspect of breast and ovarian tumours. Hereditary mutation in the BRCA1/2 genes, typically expressed in the tissues of the breast, ovaries and other organs to eliminate DNA damage or cell apoptosis, where DNA repair is not possible, cause in women the development of "Syndrome 2 BC/OC". This syndrome develops in women with this mutation, usually at a young age and causes the appearance of synchronous or metachronous pathology of the mammary gland and ovaries. Methods of laboratory detection of BRCA1/2 mutation, methods of early diagnosis, treatment and prevention of pathology are described in work on the example of the described clinical case, features of the course of tumours with the mutation mentioned above. International recommendations for patients requiring the mandatory determination of mutagenic status, who already have an existing oncological pathology, are considered for choosing a more effective treatment method. The importance of adequately examining patients to detect early forms of breast and ovarian cancer, which, according to the WHO definition, is curable in 85-95% of cases, is highlighted.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, BRCA 1\2 mutation, heredity, development risk.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed at the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine and is part of the research work “Restoration of dental health in patients with major dental diseases and their rehabilitation” (state registration number O116U004191).

Introduction.

Breast cancer (BC) is one of the most common diseases worldwide. According to the data of the NATIONAL CANCER REGISTRY OF UKRAINE, in the structure of cancer incidence in the female population of Ukraine, the first place belongs to this pathology. Mortality from breast cancer is 14.1%, which occupies a prominent place in the structure of mortality. In 2020, 12,824 people fell ill with breast cancer in Ukraine, of which 12,736 were women, and 88 were men. According to data published by the National Cancer Institute, about 13% of women in the general population will sooner or later develop breast cancer, and 1.2% of women will develop ovarian cancer (hereafter OC) [1].

Approximately 5-10% of all newly diagnosed types of cancer in Western countries are hereditary, associated with carrying mutations in specific genes from parents. Hereditary breast cancer is mainly associated with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. A smaller number of cases are associated with mutations in the CHEK2, NBS1, PALB2, ATM, BIP, PTEN, p53, etc. genes [2]. Pathogenic BRCA1/2 variants also increase the risk of developing other types of malignancy: fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer in women, both of which start in the same cells as the most common type of OC [1]. Successful DNA repair by homologous repair (HRR) depends on several properly functioning proteins, with BRCA1 and BRCA2 proteins playing a particularly prominent role. BRCA1 is a tumour suppressor protein central to several macromolecular complexes that control HRR and cell cycle progression [3]. In the case of tumours such as breast cancer, OC, their hereditary types are associated with mutations in the BRCA1 and BRCA2 (BRCA 1/2) genes. In breast tumours, 5-10% of cases are associated with mutations in these genes. In OC, mutations are detected in 22-28% of cases [4]. According to a recent meta-analysis (Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance), BRCA1 / 2 gene mutations are associated with a 40-57% lifetime risk of developing breast cancer in women [5]. In women with germline mutations of one of the alleles of the BRCA1 gene, the lifetime risk of developing breast cancer is about 75% under the age of 50, and by the age of 70, it reaches 85-97% [6] (fig.). Like women with breast cancer in general, women with pathogenic BRCA1 or BRCA2 variants are also likely to develop a tumour in the contralateral breast years after diagnosis. The risk of contralateral breast cancer increases with time after the first case, reaching 20%–30% after ten years of follow-up and 40%–50% after 20 years, depending on the affected gene (fig.) [7]. The risk of developing tumours of the contralateral mammary gland 25 years after the initial diagnosis is 47.4%. At the same time, the risk is 1.6 times higher for carriers of mutations in the BRCA1 gene. In this group of patients with

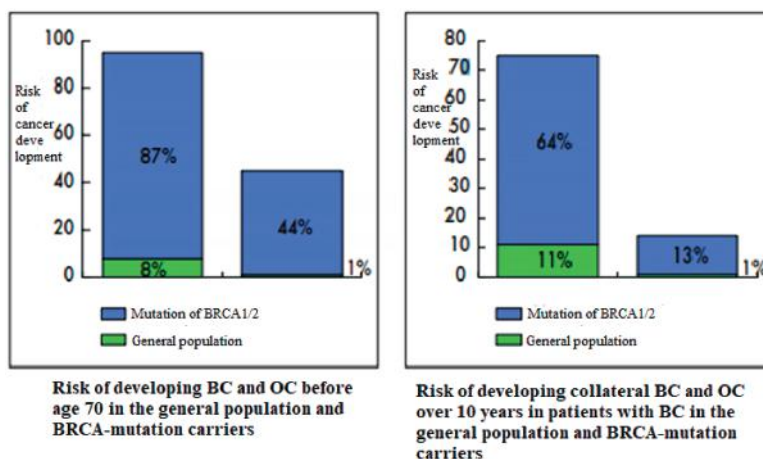


Figure – Risk of breast cancer development [6, 7].

the manifestation of primary breast cancer under the age of 40, the risk of bilateral lesions is 62.9% [8].

Some variations of the BRCA1 gene lead to an increased risk of breast cancer as part of the hereditary syndrome of breast and ovarian cancer, which is why the term “breast_ovarian cancer syndrome” is usually used in the medical literature. Hereditary BC / OC syndrome began actively being studied in the early 1990s. Therefore, in 1994, the first gene whose mutation is associated with this disease was discovered – BRCA1 (BReast CAncer 1) [9], and in 1995, the next gene was discovered, the second gene, BRCA2 [10]. It was found that BRCA gene mutations have an autosomal dominant type of inheritance with incomplete penetrance. The prevalence of carriers of these hereditary genes in the general population ranges from 1:800 to 1:1000 people [11].

Some laboratory methods can detect many subtypes of BRCA1 mutations, the most common of which are polymerase chain reaction and next-generation genome sequencing. It is known that copying the BRCA gene into Word will take about 36,000 pages. Eight subtypes in the BRCA 1/2 gene are the most common and can be determined using the PCR method. The most common among people from Europe is 5382insC – which arose 1800 years ago in the north of Scandinavia. There are also the following subtypes that PCR can determine: BRCA1 185 del AG, BRCA1 4153 del A, BRCA 1 2080 del A, BRCA 1: 5382 ins, BRCA 1 300 T>G, BRCA1 3819 del GTAAA, BRCA 1: 3875 del GTCT, BRCA 2 6174 del T [12]. Next Generation Sequencing DNA test (NGS method) is the most effective method for determining the presence of a genetic predisposition to breast cancer and ovarian cancer in women. The NGS panel allows analysis of the entire gene sequence and identification of both well-known genetic changes and new, unexplored mutations.

Before testing, the patient usually undergoes a risk assessment. If this assessment indicates that the patient has an increased risk of carrying a harmful BRCA1 or BRCA2 gene variant, the attending physician may suggest appropriate genetic testing [13]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has genetic testing criteria for BRCA1 and BRCA2, as well as several other genes (including CDH1, PALB2, PTEN, and TP53) that are associated with an increased risk of breast and/or ovarian cancer [14]. The National Comprehensive Cancer Network describes the most common criteria used by doctors:

1. The presence of a mutation in one of the genes in a blood relative.

2. Negative result of a previous limited study (for example, PCR BRCA1/2) if there are criteria for testing.

3. Personal cancer history:

3.1. BC with one of the criteria:

3.1.1. diagnosed at the age of ≤ 45 years;

3.1.2. diagnosed at the age of 46-50 years and:

- unknown family history of oncology or

- second breast cancer at any age or

- ≥ 1 close relative with breast cancer, ovarian cancer, pancreatic or prostate cancer (≥ 7 on the Gleason scale) at any age

3.1.3. triple-negative breast cancer diagnosed at the age of ≤ 60 years;

3.1.4. diagnosed at any age and:

- belonging to Ashkenazi Jews or

- ≥ 1 close relative with breast cancer aged ≤ 50 years

or

- OC, pancreatic cancer or metastatic prostate cancer at any age or

- ≥ 2 cases of breast cancer in close relatives;

3.1.5. breast cancer in men at any age.

3.2. Epithelial OC (predominantly high-grade serous), including fallopian tube and primary peritoneal cancer, at any age.

3.3. Exocrine pancreatic cancer at any age.

3.4. Metastatic prostate cancer at any age.

3.5. Prostate cancer (≥ 7 on the Gleason scale) and:

3.5.1. belonging to Ashkenazi Jews or

3.5.2. ≥ 1 close relative with breast cancer aged ≤ 50 years or OC, pancreatic cancer or metastatic prostate cancer at any age or

3.5.3. ≥ 2 cases of breast or prostate cancer in close relatives at any age.

3.6. A mutation was detected in the tumour, which has clinical significance if it is germinogenic (hereditary).

3.7. To determine therapeutic options, such as HER2-negative breast cancer.

4. Family cancer history:

4.1. a person with or without oncological disease with a relative of the 1st-2nd degree of consanguinity who meets the criteria listed above (except the last one);

4.2. a person with or without cancer who does not meet the listed criteria but has a BRCA1/2 mutation probability of $\geq 5\%$, determined by risk models (BRCAPro, PennII, etc.) [15].

Therefore, the study is recommended for individuals with a burdened family history, young patients with multiple primary tumours, and all patients with OC and pancreatic cancer [16].

The American Society of Clinical Oncology recommends that all women diagnosed with epithelial ovarian cancer be offered genetic testing for inherited variants of BRCA1, BRCA2, and other genes predisposing to ovarian cancer, regardless of the clinical features of their disease or family history [17].

It is known that BRCA-associated cancer most often has a high degree of malignancy (Low grade G3), which is probably the reason for the good response to polychemotherapy.

There is a strong association between BRCA1 mutation and the risk of developing triple-negative breast cancer, with lifetime risks ranging from 50% to 85% [18].

According to most authors, in 64-92% of cases, tumours caused by germline mutations of the BRCA1/2 gene do not have estrogen and progesterone receptors [19].

The aim of the study.

Identify and focus the attention of practising doctors on the presence of a hereditary factor in the management of patients with breast cancer and ovarian cancer. Using the example of this patient shows the importance of preventive examinations and methods of management of patients with already proven BRCA status.

Object and research methods.

Taking into account the work of the authors in the Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Oncology Dispensary of the Poltava Regional Council", the object of the study was patient N of the chemotherapy department, who received complex treatment, which included chemotherapy and surgical methods in the conditions of our hospital and some private clinics of Ukraine. Complaints, anamnesis, results of an objective examination and data from instrumental research methods of the specified patient were studied.

The study was conducted following the principles of the Helsinki Declaration on the Protection of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the provisions of the relevant laws of Ukraine. The Local Ethics Committee approved the study protocol. The patient's written informed consent was obtained for the study, as well as data collection and processing.

Research results and their discussion.

Patient N. was born in 1976, and her life anamnesis has no features. The family history of oncology is uncomplicated. From the medical record: on 09/06/2019, she applied to PRCOD due to a neoplasm in the left mammary gland. After the examination: the patient's condition is satisfactory, ECOG-0, skin and visible mucous membranes are pale pink, peripheral lymph nodes are not palpable, left mammary gland: phenomena of diffuse fibroadenomatosis. A soft mass of up to 2 cm in the upper inner quadrant is palpable, not painful, mobile, and elastic. Right mammary gland: phenomena of diffuse fibroadenomatosis. The main vital functions of the body are not disturbed. A trepan biopsy of the left mammary gland formation was performed, after which the biopsy was sent for immunohistochemical examination at the CSD laboratory. From 09/18/2019: low-differentiated invasive carcinoma of unspecified type of the left breast, triple negative, Ki-67-70%. It was recommended to carry out an analysis to detect BRCA mutations. The patient underwent PCR testing on October 15, 2019, which revealed a BRCA 1: 5382 ins C mutation. Due to the stage of the disease [T2N0M0G3], the molecular and biological type of the tumour, and a high proliferation index, it was decided to start treatment with NAPHT according to the AS scheme. She received four courses of doxorubicin 100 mg and endoxan 1000 mg on 15.10, 5.11, 25.11, 16.12.2019, respectively, once every 21 days. Complete clinical and radiological regression of the tumour was achieved. She was consulted at the "Feofania" clinic, where due to the presence of a hereditary mutation, the patient was recommended to perform a bilateral mastectomy. On January 18, 2020, skin-sparing subcutaneous mastectomies were performed on both sides (Goldilock), axillary lymphodissection on the left, one-time reconstruction with own tissues – lipcap flap

on both sides. Due to her age and existing mutation, the patient was also recommended to perform a pan-hysterectomy. On May 25, 2020, a prophylactic bilateral adnexectomy was performed. The biopsy was sent for immunohistochemical examination, where it was verified as of 07/24/2020: low-differentiated endometrioid carcinoma in both ovaries. A repeat operation was performed on 07/15/2020: surgical staging: panhysterectomy. Omenectomy. In connection with the stage of the disease [T1bN0M0G3], it was decided to conduct APHT according to the TC scheme. She received six courses of paclitaxel 330 mg, carboplatin 750 mg on 17.08, 8.09, 30.09, 22.10, 13.11, 4.12, respectively. To date, the patient has no data on relapses or metastases.

Scientists are currently actively researching methods of early diagnosis, treatment and prevention of syndrome 2 BC/OC. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has developed a particular screening program for patients with breast and ovarian cancer associated with a BRCA 1/2 mutation, including several instrumental and laboratory examinations. An analysis of the medical literature suggests that patients with early

detection and treatment of BRCA-associated tumours can expect a complete cure, thanks to new therapeutic and surgical treatment approaches and developed prevention methods.

Conclusions.

This paper presents a clinical case of multiple primary malignant neoplasms: synchronous BRCA-associated BC/OC. This case is interesting for clinicians as an example of the importance of research and prevention of patients with a hereditary mutation for early disease detection and timely treatment.

Prospects for further research.

With the aim of early detection of malignant neoplasms of breast cancer and OC, to carry out preventive examinations, laboratory and instrumental methods of early diagnosis of tumours at the first/second levels of medical care, to raise public awareness of the possibilities of early detection and treatment of tumours, regarding hereditary forms of diseases such as breast cancer and OC for effective prevention of the development of these pathologies.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-244-251

УДК 618.11-006:618.19-006-085

Кравченко О. В., Баштан В. П., Чернобай А. В., Муковоз О. Є., Гагал О. В.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНХРОННЕ ЗЛОЯКІСНЕ НОВОУТВОРЕННЯ: РАК ЛІВОЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЯЄЧНИКІВ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ ІЗ СПАДКОВОЮ BRCA1: 5382 INS C - МУТАЦІЄЮ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

kovtunolja@gmail.com

Рак молочної залози (PMЗ) це гетерогенна група злоякісних новоутворень епітеліального походження з клітин протоків чи часточок паренхіми молочних залоз, що виникає внаслідок складних взаємодій між системами організму, які впливають на трансформування під впливом різних канцерогенів клітини. В структурі онкологічної захворюваності в Україні рак молочної залози займає перше місце. Рівень захворюваності на PMЗ за останні 30 років зріс в 2,5 рази, щорічний приріст при цьому складає 7,1%. Рак яєчників (РЯ) це злоякісна пухлина, що виникає з епітеліальної тканини яєчників. Даний тип раку є п'ятим за поширеністю серед жінок. В даній роботі наведено огляд літератури щодо спадкового аспекту пухлин молочної залози та яєчників. Спадкова мутація в генах BRCA1/2, що в нормі експресуються в тканинах молочної залози, яєчників та інших органів для усунування пошкоджень ДНК або апоптозу клітин, де репарація ДНК неможлива, у жінок обумовлюють розвиток «синдрому 2 PMЗ/РЯ». Цей синдром розвивається у жінок з даною мутацією, зазвичай, в молодому віці та обумовлює появу синхронної або метахронної патології молочної залози та яєчників. В роботі описані способи лабораторного виявлення BRCA1/2 мутації, методи ранньої діагностики, лікування та профілактики патології на прикладі описаного клінічного випадку, особливості перебігу пухлин із вищезгаданою мутацією. Розглянуті міжнародні рекомендації щодо пацієнтів, що потребують обов'язкового визначення мутагенного статусу, що вже мають наявну онкологічну патологію, для вибору більш ефективного методу лікування. Висвітлюється важливість адекватного обстеження пацієнток для виявлення ранніх форм раку молочної залози та яєчників, що, згідно визначення ВООЗ є виліковою з 85-95% випадків.

Key words: рак молочної залози, рак яєчника, BRCA 1\2 мутація, спадковість, ризик розвитку.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі онкології, радіології з радіаційною медициною і є фрагментом науково-дослідної роботи «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» (№ державної реєстрації 0116U004191).

Вступ.

Рак молочної залози (PMЗ) одне із найбільш поширених захворювань у світі. За даними NATIONAL CANCER REGISTRY OF UKRAINE в структурі захворюваності на рак жіночого населення України перше місце належить саме цій патології. Смертність від PMЗ – 14,1%, що займає чільне місце в структурі смертності. За 2020 рік в Україні на PMЗ захворіло 12824 осіб, з них 12736 жінок та 88 чоловіків. Згідно даних,

- ≥ 1 близький родич із РМЗ, РЯ, раком підшлункової чи передміхурової залози (≥ 7 за шкалою Глісона) у будь-якому віці

3.1.3. потрійний негативний РМЗ, діагностований у віці ≤ 60 років;

3.1.4. діагностований у будь-якому віці та:

- належність до євреїв-ашкеназі або

- ≥ 1 близький родич із РМЗ у віці ≤ 50 років або

- РЯ, раком підшлункової чи метастатичним раком передміхурової залози в будь-якому віці або

- ≥ 2 випадків РМЗ у близьких родичів;

3.1.5. рак грудної залози у чоловіків у будь-якому віці.

3.2. Епітеліальний РЯ (переважно Highgrade серозний), включно з раком маткових труб і первинним перитонеальним раком, в будь-якому віці.

3.3. Екзокринний рак підшлункової залози в будь-якому віці.

3.4. Метастатичний рак передміхурової залози в будь-якому віці.

3.5. Рак передміхурової залози (≥ 7 за шкалою Глісона) та:

3.5.1. належність до євреїв-ашкеназі або

3.5.2. ≥ 1 близький родич із РМЗ у віці ≤ 50 років або РЯ, раком підшлункової чи метастатичним раком передміхурової залози в будь-якому віці або

3.5.3. ≥ 2 випадків РМЗ або рак передміхурової залози у близьких родичів у будь-якому віці.

3.6. У пухлині виявлена мутація, яка має клінічне значення, якщо є герміногенною (спадковою).

3.7. Для визначення терапевтичних можливостей, наприклад при HER2- негативному РМЗ.

Сімейний онкологічний анамнез:

4.1. особа з онкологічним захворюванням або без нього з родичем 1-2-го ступеня спорідненості, що відповідає переліченим вище критеріям (окрім останнього);

4.2. особа з онкологічним захворюванням або без нього, що не відповідає переліченим критеріям, але має вірогідність мутації BRCA1/2 $\geq 5\%$, визначену за моделями ризику (BRCAPro, PennII та ін.) [15].

Отже, дослідження рекомендується особам з обтяженим сімейним анамнезом, пацієнтам молодого віку, з первинно множинними пухлинами та всім пацієнтам з РЯ та раком підшлункової залози [16].

Американське товариство клінічної онкології рекомендує всім жінкам з діагнозом епітеліальний рак яєчників пропонувати генетичне тестування на успадковані варіанти генів BRCA1, BRCA2 та інших генів схильності до раку яєчників, незалежно від клінічних особливостей їх захворювання або сімейного анамнезу [17].

Відомо, що найчастіше BRCA-асоційований рак має високий ступінь злоякісності (Low grade G3), що, ймовірно, і є причиною хорошої відповіді на ПХТ.

Існує стійкий зв'язок між мутацією BRCA1 і ризиком розвитку тричі-негативного РМЗ, прижиттєві ризики при цьому досягають від 50 до 85% [18]. За даними більшості авторів в 64-92% випадків пухлини, обумовлені гермінальними мутаціями BRCA1 / 2 гена, не мають рецепторів естрогену і прогестерону [19].

Мета дослідження.

Визначити та акцентувати увагу практикуючих лікарів на наявність спадкового фактору при веденні

пацієнток з РМЗ та РЯ. На прикладі даної пацієнтки показати важливість профілактичних оглядів та методів ведення пацієнток із вже доведеним BRCA-статусом.

Об'єкт і методи дослідження.

Враховуючи роботу авторів в Комунальному підприємстві «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради» об'єкт дослідження пацієнтка Н хіміотерапевтичного відділення, що отримувала комплексне лікування, що включало в себе хіміотерапевтичний та хірургічний метод в умовах нашої лікарні та деяких приватних клінік України. Досліджувалися скарги, анамнез, результати об'єктивного обстеження та дані інструментальних методів дослідження зазначеної пацієнтки.

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації охорони прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та положенням відповідних законів України. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом. На проведення дослідження, а також збір та обробку даних було отримано письмову інформовану згоду пацієнтки.

Результати дослідження та їх обговорення.

Хвора Н., 1976 року народження, анамнез життя без особливостей, сімейний онкоанамнез не ускладнений. З анамнезу хвороби: 6.09.2019 року звернулася в ПОКОД у зв'язку із новоутворенням в лівій молочній залозі. Після огляду: стан пацієнтки задовільний, ECOG-0, шкіра та видимі слизові блідо-рожеві, периферичні лімфатичні вузли не пальпуються, ліва молочна залоза: явища дифузного фіброаденоматозу. У верхньому внутрішньому квадранті пальпується утворення м'якої консистенції до 2 см, не болюче, рухоме, еластичне. Права молочна залоза: явища дифузного фіброаденоматозу. Основні вітальні функції організму не порушені. Проведено трепан-біопсію утворення лівої молочної залози, після чого біоптат було відправлено на імуногістохімічне дослідження в лабораторію CSD. Від 18.09.2019 року: низькодиференційована інвазивна карцинома неспецифікованого типу лівої грудної залози, тричі негативна, Ki-67-70%. Було рекомендовано провести аналіз на виявлення BRCA мутацій. Пацієнтка виконала дослідження методом ПЛР від 15.10.2019, де виявлено мутацію BRCA 1: 5382 ins C. У зв'язку із стадією захворювання [T2N0M0G3], молекулярно-біологічним типом пухлини, високим індексом проліферації вирішено починати лікування із проведення НАПХТ за схемою AC. Отримала 4 курси доксорубіцин 100 мг та ендоксан 1000 мг 15.10, 5.11, 25.11, 16.12.2019 відповідно 1 раз на 21 день. Досягнуто повного клінічного та рентгенологічного регресу пухлини. Консультована в клініці «Феофанія», де у зв'язку із наявністю спадкової мутації, пацієнтці рекомендовано виконати двобічну мастектомію. 18.01.2020 року виконано шкірозберігаючі підшкірні мастектомії з обох сторін (Goldilock), аксилярна лімфодисекція зліва, одномоментна реконструкція власними тканинами – лісар flap з обох сторін. У зв'язку із віком та наявною мутацією пацієнтці також було рекомендовано виконати пангістеректомію. 25.05.2020 виконано профілактичну двобічну аднексектомію. Біоптат відправлено на імуногістохімічне дослідження, де верифіковано від

24.07.2020: низькокодиференційована ендометріоїдна карцинома в обох яєчниках. Було проведено повторну операцію 15.07.2020: хірургічне стадіювання: пангістеректомія. Оменектомія. У зв'язку із стадією захворювання [T1bN0M0G3] вирішено проводити АПХТ за схемою ТС. Отримала 6 курсів паклітаксел 330 мг, карбоплатин 750 мг 17.08, 8.09, 30.09, 22.10,13.11, 4.12 відповідно. На сьогоднішній день у пацієнтки даних на рецидиви чи метастази немає.

Методи ранньої діагностики, лікування та профілактика синдрому 2 РМЗ/РЯ зараз активно досліджується вченими. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) розробила спеціальну програму скринінгу для пацієнтів, що хворіють раком молочної залози та яєчників, асоційованих з BRCA 1/2 мутацією, що включає в себе ряд інструментальних та лабораторних обстежень. Аналіз медичної літератури свідчить про те, що пацієнти з раннім виявленням та лікуванням BRCA-асоційованих пухлин можуть розраховувати на повне зцілення, дякуючи

новим підходам терапевтичного та хірургічного лікування та розроблених методів профілактики.

Висновки.

У даній роботі представлений клінічний випадок первинного множинного злоякісного новоутворення: синхронного BRCA-асоційованого РМЗ/РЯ. Даний випадок є цікавим для клініцистів, як приклад важливості дослідження та профілактики пацієнтів із спадковою мутацією для раннього виявлення захворювання та своєчасного лікування.

Перспективи подальших досліджень.

З ціллю раннього виявлення злоякісних новоутворень РМЗ та РЯ проводити профілактичні огляди, лабораторні та інструментальні методи ранньої діагностики пухлин на першому/другому рівнях надання медичної допомоги, підвищувати обізнаність населення щодо можливостей раннього виявлення та лікування пухлин, щодо спадкових форм таких захворювань як РМЗ та РЯ для ефективного попередження розвитку даних патологій.

References / Література

1. National Cancer Institute. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet [Internet]. Maryland: NIH; 2020 [cited 2023 April 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
2. Kashintsev AA, Yanus GA, Kokhanenko NYU, Moiseyenko VM, Khanevich MD, Roman LD, et al. Vstrechayemost' mutatsiy v genakh BRCA1 i BRCA2 u bol'nykh rakom podzheludochnoy zhelezy. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2013;(5):39-44
3. Creeden JF, Nanavaty NS, Einloth KR, Gillman CE, Stanbery L, Hamouda DM, et al. Homologous recombination proficiency in ovarian and breast cancer patients. BMC Cancer. 2021 Oct 28;21(1):1154. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08863-9>.
4. Informatsionnyy portal molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki. Mutatsii genov BRCA1 i BRCA2 [Internet]; [tsitovano 17 Kvit 2023]. Dostupno: http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1_2/.
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2007;25:1329-1333.
6. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1998 Mar;62(3):676-89. DOI: [10.1086/301749](https://doi.org/10.1086/301749).
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-2416. DOI: [10.1001/jama.2017.7112](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112).
8. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5887-92. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.9430](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9430).
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994 Oct 7;266(5182):66-71. DOI: [10.1126/science.7545954](https://doi.org/10.1126/science.7545954).
10. Wooster R, Bignell J, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92. DOI: [10.1038/378789a0](https://doi.org/10.1038/378789a0). Erratum in: Nature 1996 Feb 22;379(6567):749.
11. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer. 2004 Sep;4(9):665-76. DOI: [10.1038/nrc1431](https://doi.org/10.1038/nrc1431).
12. Laboratornyy spravochnik Synevo. BRCA (PTSR) – issledovaniye iz razdela «Panel' geneticheskikh issledovaniy» – opisaniye analiza, srok issledovaniya, tsena, vozmozhnost' zakazat' i sdat' analiz «BRCA (PTSR)» v meditsinskikh laboratoriyakh Sinevo [Internet]; [tsitovano 17 kvit. 2023]. Dostupno: <https://spravochnik.synevo.ua/ru/genetika/brca-pcr.html>.
13. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019 Aug 20;322(7):652-665. DOI: [10.1001/jama.2019.10987](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10987). Erratum in: JAMA. 2019;322(18):1830.
14. Natsional'na kompleksna onkologichna mrezhka. Klinichni praktychni rekomendatsiyi NCCN v onkologiyi: henetychna/simeyna otsinka vysokoho ryzyku: molochna zalozha, yayechnyky ta pidshlunkova zalozha. Versiya 1.2021. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2020. [in Ukrainian]
15. NCCN [Internet]. [cited 2023 April 17]. Available from: .
16. Shapochka DO. Spadkovyy rak molochnoyi zalozy ta yayechnyky: znachennya diahnozyky dlya profilyaktyky ta likuvannya. Zdorov'ya Ukrainy [Internet]. 2020 [tsytovano 17 Kvit 2023]. Dostupno: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_3_2020/Onko_2020_3_str_8_9.pdf. [in Ukrainian]
17. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1222-1245. DOI: [10.1200/JCO.19.02960](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960).
18. Semiglazov VF. Lecheniye raka molochnoy zhelezy: kliniko-biologicheskoye obosnovaniye. Moskva: SIMK; 2017. 272 s.
19. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet. 1998 Jan 31;351(9099):316-21. DOI: [10.1016/s0140-6736\(97\)07065-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07065-7).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНХРОННЕ ЗЛОЯКІСНЕ НОВОУТВОРЕННЯ: РАК ЛІВОЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЯЄЧНИКІВ, ЩО АСОЦІЙОВАНИ ІЗ СПАДКОВОЮ BRCA1: 5382 INS C – МУТАЦІЄЮ

Кравченко О. В., Баштан О. П., Чернобай А. В., Муковоз О. Є., Галал О. В.

Резюме. Згідно статистичних даних в Україні рак молочної залози міцно закріпився на лідируючій позиції серед онкологічних захворювань у жінок. Згідно даних літератури, злоякісні утворення молочної залози та яєчників мають спадковий характер лише в кожній десятій пацієнтки. Вченим вдалося встановити, які саме гени та мутації в них є відповідальними за спадковий характер даних патологій.

У статті наведено обґрунтування визначення спадкових мутацій в генах BRCA 1/2 у жінок з онкологічним анамнезом, що мають за мету попередження розвитку «синдрому 2 РМЗ / РЯ», ранню діагностику пацієнток, що підлягають під групи ризику згідно рекомендацій NCCN, зниження ризику розвитку раку контрлатеральної

молочної залози і/або яєчників у хворих з уже наявним діагнозом, що асоційований із мутацією у вищезазначених генах. Також ціль даного огляду літератури – підвищити обізнаність практикуючих лікарів відповідних спеціалізацій, включаючи сімейних лікарів, щодо певних видів спадкових типів злоякісних новоутворень для кращого розуміння тактики ведення таких жінок. Покращення якості диспансеризації шляхом стандартизації певних лабораторних та діагностичних заходів, популяризації методів визначення даних мутацій різними методами, наведеними у статті, в умовах нашої країни.

В статті також приведений приклад пацієнтки із BRCA1: 5382 ins C асоційованим раком молочної залози та яєчників, чие захворювання розвивалося синхронно, тобто паралельно з основним захворюванням або не пізніше ніж 6 місяців після. Даний приклад показує особливість розвитку та поширення злоякісних пухлин, що пов'язані із спадковими формами раку, важливість вчасного звернення хворої до лікарів відповідної спеціалізації для проведення всіх необхідних методів лікування вже наявної пухлини, профілактики розвитку пухлини контрлатеральної молочної залози у вигляді хірургічного лікування та раннє виявлення злоякісної пухлини яєчників після виконання профілактичної двобічної аднексектомії з ціллю профілактики раку відповідного органу.

Ключові слова: рак молочної залози, рак яєчника, BRCA 1\2 мутація, спадковість, ризик розвитку.

CLINICAL CASE: SYNCHRONOUS MALIGNANCY: LEFT BREAST AND OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH HEREDITARY BRCA1: 5382 INS C – MUTATION

Kravchenko O. V., Bashtan O. P., Chornobai A. V., Mukovoz O. E., Hahal O. V.

Abstract. According to statistical data in Ukraine, breast cancer has firmly established itself in the leading position among oncological diseases in women. According to literature data, malignant formations of the mammary gland and ovaries are hereditary only in every tenth patient. Scientists can establish which genes and mutations in them are appropriate for the hereditary nature of these pathologies.

The article provides the justification for the determination of hereditary mutations in the BRCA 1/2 genes in women with a history of cancer, with the aim of preventing the development of «Syndrome 2 BC / OC», early diagnosis of patients subject to risk groups according to NCCN recommendations, risk reduction development of cancer of the contralateral mammary gland and/or ovaries in patients with an existing diagnosis associated with a mutation in the above-mentioned genes. Also, the purpose of this literature review is to increase the awareness of practicing doctors of relevant specialties, including family doctors, about certain types of hereditary types of malignant neoplasms for a better understanding of the management tactics of such women. Improving the quality of dispensation by standardizing certain laboratory and diagnostic measures, popularizing the methods of determining these mutations using the various methods given in the article, in the conditions of our country.

The article also gives an example of a patient with BRCA1: 5382 ins C associated breast and ovarian cancer, whose disease developed synchronously, that is, parallel to the main disease or no later than 6 months after. This example shows the peculiarity of the development and spread of malignant tumors associated with hereditary forms of cancer, the importance of timely referral of the patient to doctors of the appropriate specialization for carrying out all the necessary methods of treatment of an already existing tumor, prevention of the development of a tumor of the contralateral mammary gland in the form of surgical treatment and early detection malignant tumor of the ovaries after performing prophylactic bilateral adnexectomy with the aim of preventing cancer of the corresponding organ.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, BRCA1\2 mutation, heredity, risk of development.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kravchenko O. V.: [0000-0002-2562-7497](https://orcid.org/0000-0002-2562-7497)^{ABD}

Bashtan O. P.: [0000-0002-4330-400X](https://orcid.org/0000-0002-4330-400X)^{EF}

Chornobai A. V.: [0000-0001-5664-8568](https://orcid.org/0000-0001-5664-8568)^E

Mukovoz O. E.: [0000-0002-3685-8186](https://orcid.org/0000-0002-3685-8186)^E

Hahal O. V.: [0009-0001-6935-0506](https://orcid.org/0009-0001-6935-0506)^E

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kravchenko Olga Vitaliyivna / Кравченко Ольга Віталіївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380999059438 / Тел.: +380999059438

E-mail: kovtunolja@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 06.11.2022 / Стаття надійшла 06.11.2022 року

Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року