Профилактическая сальпингоовариэктомия при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы

Любченко Л.Н.¹⁻³, Суглобова А.А.¹, Зеленова Е.Е.¹, Жордания К.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Любченко Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: clingen@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы с высоким риском развития одно- и двустороннего рака молочной железы и рака яичников. Первичная диагностика рака яичников остается сложной задачей ввиду отсутствия эффективных скрининговых программ, медико-генетическое консультирование пациентов с отягощенным семейным анамнезом является одним из важных этапов, позволяющим выработать оптимальную стратегию ведения пациентов. В данной работе представлен клинический случай *BRCA1*-ассоциированного двустороннего метастатического рака молочных желез и яичников.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Любченко Л.Н., Суглобова А.А., Зеленова Е.Е., Жордания К.И. Профилактическая сальпингоовариэктомия при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 107–113. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-107-113>

Статья поступила в редакцию 18.12.2020. Принята в печать 29.01.2021.

Ключевые слова:

ген *BRCA1*, ген *BRCA2*, рак яичников, рак молочной железы, медико-генетическое консультирование

Prophylactic salpingo-oophorectomy in patients with *BRCA*-associated breast cancer

Lyubchenko L.N.¹⁻³, Suglobova A.A.¹, Zelenova E.E.¹, Jordania K.I.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Obninsk, Russian Federation

CORRESPONDENCE

Liudmila N. Lyubchenko – MD, Professor, Head Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russian Federation)
E-mail: clingen@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>

Keywords: gene *BRCA1*, gene *BRCA2*, ovarian cancer, breast cancer, medical and genetic counseling

BRCA1 and *BRCA2* genes mutations increase the risk of breast and ovarian cancer. Primary diagnosis of ovarian cancer is a complicated task due to the lack of effective screening programs, in this regard, medical and genetic counseling of patients with a family history is one of the important steps to develop an optimal strategy for the management of patients. In this article is presented an analysis of a clinical case of a patient with bilateral metachronous breast and ovarian cancer with a detected germinal mutation 5382insC in the *BRCA1* gene.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lyubchenko L.N., Suglobova A.A., Zelenova E.E., Jordania K.I. Prophylactic salpingo-oophorectomy in patients with *BRCA*-associated breast cancer. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (1): 107–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-107-113> (in Russian)

Received 18.12.2020. **Accepted** 29.01.2021.

В структуре онкологической заболеваемости женского населения РФ рак яичников (РЯ) занимает 9-е место. Средний возраст больных с установленным впервые в жизни диагнозом РЯ составил 59 лет. Кумулятивный риск развития РЯ не превышает 1,22% [1]. На основании данных метаанализов, изучавших семейный РЯ, кумулятивный риск развития РЯ в течение жизни варьирует от 40 до 60% при наследовании герминальных мутаций в гене *BRCA1* и 16–30% при наличии мутации в гене *BRCA2* [2–4].

На сегодняшний день нет скрининговых программ с доказанной эффективностью, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях. В качестве методов ранней диагностики РЯ было проведено много исследований по использованию ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и/или трансвагинального УЗИ, а также по определению уровня сывороточного антигена СА125, однако на данный мо-

мент эффективность скрининговых программ неудовлетворительная, так как обладает низкой чувствительностью. Данное положение обуславливает обоснованность первичной профилактики и является лучшей стратегией по снижению смертности от РЯ для женщин из групп высокого и низкого риска. Имеющиеся скрининговые программы для ранней диагностики РЯ не показали эффективности в отношении снижения смертности. Частота случаев послеоперационного морфологического подтверждения РЯ после профилактической сальпингоооариэктомии (ПСОЭ) у носительниц мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет 4–12% [5, 6, 7].

Клиническое наблюдение

В 2003 г. у пациентки Г., 36 лет, был диагностирован рак правой молочной железы на фоне 23 нед беременности. Беременность прервана по желанию пациентки, начато лечение. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнена радикальная резекция правой молочной железы. В послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия на послеоперационную область и регионарные зоны. В 2015 г. при плановом обследовании в отделении амбулаторных методов диагностики и лечения при проведении маммографического исследования выявлено опухолевое образование левой молочной железы, выполнена тонкоигольная биопсия образования. Цитологическое заключение исследованного образца: рак левой молочной железы.

С учетом метакронного двустороннего поражения и молодого возраста пациентки была направлена на консультацию врача-генетика.

Семейный анамнез отягощен раком молочной железы (РМЖ) и РЯ (см. рисунок).

Семейный анамнез пациентки Г.

Pedigree with all known cancer diagnoses in the family of proband

На базе лаборатории клинической онкогенетики НИИ КО проведено определение первичной структуры кодирующей части генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на наличие герминальных мутаций. В 1755-м кодоне 20-го экзона гена *BRCA1* выявлена герминальная мутация 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756fs, rs80357906) в гетерозиготном состоянии. Мутация 5382insC гена *BRCA1* зарегистрирована в Международной базе данных BIC (research.nhgri.nih.gov) как высокопатогенный клинически значимый вариант, ассоциированный с высоким риском одно- и двустороннего РМЖ и РЯ, а также с чувствительностью к PARP-ингибиторам. Класс мутаций 5.

Генетический диагноз: наследственный *BRCA1*-ассоциированный метахронный рак молочных желез. Риск развития рака яичников значительно превышает общепопуляционный. Риск наследования герминальной мутации 5382insC в гене *BRCA1* родственниками I степени родства составляет 50%.

По результатам клинических и молекулярно-генетических исследований пациентке выполнена двусторонняя мастэктомия с одномоментной реконструкцией, разъяснены риски развития РЯ, предложена профилактическая сальпингоовариэктомия. На втором этапе лечения проведена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме 4AC+T с последующей гормонотерапией тамоксифеном 20 мг/сут. По окончании лечения с учетом личного и онкологически отягощенного семейного анамнеза, высокого риска развития *BRCA1*-ассоциированного РЯ в плане комплексного лечения выполнена ПСОЭ. По результатам планового гистологического исследования подтверждено наличие серозной аденокарциномы в обоих яичниках. Вторым хирургическим этапом выполнена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника.

Окончательный диагноз

Первично-множественные метахронные *BRCA1*-ассоциированные злокачественные новообразования: рак правой молочной железы T1N0M0, IA стадия, состояние после комплексного лечения в 2003 г.; рак левой молочной железы T1N1M0, IIA стадия, состояние после двусторонней мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочных желез, комплексного лечения в 2015 г.; рак яичников T2cN0M0, состояние после хирургического лечения в 2016 г.

Обсуждение

Наиболее распространенным гистологическим типом РЯ у носителей мутации в гене *BRCA1/2* является серозная карцинома высокой

Характеристика выявленной геномной перестройки в гене *BRCA1*

NM_007294.3(BRCA1):c.5266dupC (p.Gln1756Profs)	
Индивидуальный номер мутации	OMIM: 113705.0018
Тип мутации	Дупликация
Протяженность мутации	1 bp
Цитогенетическая локализация	17q21.31
Геномная локализация	17: 43057062-43057063 (GRCh38) 17: 41209079-41209080 (GRCh37)
Изменения белковой структуры	Q1756fs, Q1777fs, Q652fs, Q1709fs
Другие названия	p.Gln1756ProfsX74 5382insC
Клиническое значение	Патогенная

Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17677>

степени злокачественности (до 75%). Для низкодифференцированных серозных карцином характерна высокая летальность, причинами которой могут быть поверхностное расположение опухоли и раннее внутрибрюшинное метастазирование [8, 9].

Диагноз РЯ в большинстве случаев устанавливается на поздних стадиях. Порядка 58,5% вновь выявленного РЯ диагностируется на III/IV стадии, что в перспективе ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Диагноз РЯ при I/II стадии установлен у 39,4% больных [1]. Общая выживаемость больных РЯ варьирует в зависимости от стадии заболевания, возраста больных, объема проведенного лечения. По данным экономически развитых стран (Австралия, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания), стандартизированная по возрасту 1-летняя выживаемость варьировала от 68,8% (Великобритания) до 74,9% (Австралия) [10–13].

В работе D. Ford и соавт. показано, что не у всех женщин с семейной историей РЯ и РМЖ удается подтвердить наличие мутации в генах *BRCA1/2*. Тем не менее риски развития РЯ и РМЖ в этой группе пациентов значительно выше по сравнению с общепопуляционными [4].

Согласно данным популяционного исследования, проведенного в США, порядка 80% больных РЯ никогда не выполнялся диагностический тест для выявления мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* [14].

В исследовании, проведенном под руководством M. D'Alonzo, получены результаты, согласно которым у носителей мутации в гене *BRCA1* риск развития РЯ после 30 лет возрастает. Возрастные риски развития РЯ разнятся у пациентов с му-

тацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что отражается на рекомендациях по выполнению ПСОЭ. Пациентам с мутациями в гене *BRCA1* рекомендовано выполнение ПСОЭ в возрасте до 40 лет после реализации репродуктивной функции, тогда как для носителей мутаций в гене *BRCA2* рекомендуемый возраст выполнения ПСОЭ на 10 лет выше. Кроме того, в данном исследовании проведен анализ качества жизни больных после выполнения ПСОЭ и сделан вывод о том, что двусторонняя ПСОЭ может снизить качество жизни женщин из-за симптомов ранней менопаузы, даже на фоне заместительной гормонотерапии [15].

В 2009 г. Американская коллегия акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендовала выполнение ПСОЭ женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, достигшим возраста 40 лет, или после выполнения репродуктивной функции.

В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN), опубликованных в 2018 г., сообщается о том, что женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* показано выполнение ПСОЭ в возрасте от 35 до 40 лет, после выполнения детородной функции. Ввиду того что РЯ у пациенток с мутацией в гене *BRCA2* развивается на 8–10 лет позднее, ПСОЭ носителей *BRCA2* мутации может быть выполнена в возрасте 40–45 лет. Для тех пациенток, которые предпочли наблюдение, рекомендовано проведение скринингового трансвагинального УЗИ и исследование уровня маркера СА125 с 30–35-летнего возраста [16].

В 2018 г. организация Cochrane опубликовала метаанализ 10 когортных исследований, включивший 8087 носителей мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2*: пациенты после ПСОЭ ($n=2936$) и группы контроля ($n=5151$). Во всех исследованиях, включенных в метаанализ, сравнивали отдаленные результаты лечения после выполненной ПСОЭ с профилактической мастэктомией и без нее с таковыми у женщин, не подвергавшихся ПСОЭ. Средний возраст больных составил 39,4 (22–63) года в хирургической группе и 35,3 (17–65) года в группе контроля. Полученные данные выявили влияние ПСОЭ на улучшение общей выживаемости и снижение смертности от РЯ у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Кроме того, выявлено снижение смертности от РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1*. Для больных с мутациями в гене *BRCA2* такая взаимосвязь не подтверждена [17].

Согласно данным ряда международных исследований, ПСОЭ снижает риск развития РЯ и рака фаллопиевых труб на 85–90% и риск РМЖ на 40–70% у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* с сохранением защитного эффекта в течение 15 лет [16, 18, 19].

По данным различных исследований, значительная часть *BRCA* – ассоциированного РЯ и перитонеального рака может развиваться из эпителия маточных труб. Первичный перитонеальный рак – агрессивная злокачественная опухоль, которая в настоящий момент не может быть диагностирована посредством скрининговых программ [20].

В метаанализе С. Iavazzo, включавшем данные 9 проспективных и 5 ретроспективных исследований, предпринята попытка выявить частоту развития первичного перитонеального рака. Общее количество пациентов в метаанализе составило 1830. У 28 пациентов в исследовании диагностирован первичный перитонеальный рак (1,53%) в возрасте от 48 до 61 лет. Мутация в гене *BRCA1* выявлена у 9 из 28 пациентов с первичным перитонеальным раком, в гене *BRCA2* – у 2 пациентов, у 17 пациентов статус гена *BRCA* не был ясен. ПСОЭ была выполнена 23 из 28 пациентов, овариэктомия выполнена 5 пациентам. Интервал между профилактической операцией до времени выявления первичного перитонеального рака варьировал от 12 до 84 мес. Выявленный первичный перитонеальный рак у всех пациентов имел серозный гистологический подтип [21]. Также определен кумулятивный риск развития первичного перитонеального рака у носителей мутаций в генах, вовлеченных в репарацию ДНК, который составляет 1,3% на протяжении жизни, и это следует учитывать при планировании ПСОЭ [22].

Сальпингоэктомию без овариэктомии не является стандартом профилактической операции, в настоящее время продолжают исследования по интервальной сальпингоэктомии и овариэктомии [23].

Если после выполнения ПСОЭ при плановом гистологическом исследовании диагностировался серозный РЯ, высокая чувствительность к химиотерапевтическим и таргетным схемам лечения за счет сниженной и отсутствующей репарации ДНК обеспечивала лучшую безрецидивную выживаемость пациентам с *BRCA*-ассоциированным РЯ по сравнению с больными без мутаций в генах *BRCA1/2* [24].

Рост заболеваемости впервые выявленных РМЖ и РЯ среди женщин молодого возраста обуславливает необходимость комплексного и мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Медико-генетическое консультирование больных на догоспитальном этапе и/или перед началом лечения обеспечивает расчет рисков развития вторых первичных опухолей и злокачественных новообразований других локализаций, определяет необходимость проведения целевого лечения и профилактических хирургических вмешательств, что в конечном итоге играет решающую роль для улучшения отдаленных результатов лечения.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Со-
стояние онкологической помощи населению России
в 2017 году. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – фи-
лиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
ISBN 978-5-85502-237-7.
2. Heemskerk-Gerritsen B.A., Seynaeve C., van As-
peren C.J. et al. Breast cancer risk after salpingo-oopho-
rectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting
the evidence for risk reduction // J. Natl Cancer Inst.
2015. Vol. 107, N 5.
3. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Can-
cer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified
in a risk evaluation program // J. Natl Cancer Inst. 2002.
Vol. 94, N 18. P. 1365–1372.
4. Ford D., Easton D.F., Stratton M. 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.
Vol. 62, N 3. P. 676–689.
5. Powell C.B., Swisher E.M., Cass I. et al. Long-term
follow-up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with un-
suspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oopho-
rectomy // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 129, N 2. P. 364–
371.
6. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E. et al. Ovar-
ian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers:
analysis of prognostic factors and survival // Cancer
Med. Sci. 2016. Vol. 10. P. 639.
7. Childers C.P., Childers K.K., Maggard-Gibbons M.
et al. National estimates of genetic testing in women
with a history of breast or ovarian cancer // J. Clin. Oncol.
2017. Vol. 35, N 34. P. 3800–3806.
8. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screen-
ing for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for
the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD :
Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018
Feb. Report No. 17-05231-EF-1. U.S. Preventive Services
Task Force Evidence Synthesis, formerly Systematic Evi-
dence Reviews.
9. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B.Y. et al.
Hormone replacement therapy after oophorectomy and
breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4, N 8. P. 1059–1065.
10. Kramer L. Mixed reviews on removing fallopian
tubes to prevent ovarian cancer // Can. Med. Assoc.
J. 2013. Vol. 185, N 9. P. E391–E392.
11. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-
analysis of risk reduction estimates associated with risk-
reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2
mutation carriers // J. Natl Cancer Inst. 2009. Vol. 101,
N 2. P. 80–87.
12. Finch A.P., Lubinski J., Moller P. et al. Impact
of oophorectomy on cancer incidence and mortality in
women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // J. Clin. Oncol.
2014. Vol. 32, N 15. P. 1547–1553.
13. American College of Obstetricians and Gynecolo-
gists, ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology,
ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic
Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: hereditary
breast and ovarian cancer syndrome // Obstet. Gynecol.
2009. Vol. 113, N 4. P. 957–966.
14. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U. et al. Risk-
reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women
with BRCA1 or BRCA2 mutations // Cochrane Database
Syst. Rev. 2018. Vol. 8. CD012464. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012464.pub2>
15. Hoskins P.J., Gotlieb W.H. Missed therapeutic
and prevention opportunities in women with BRCA-mutat-
ed epithelial ovarian cancer and their families due to low
referral rates for genetic counseling and BRCA testing: a
review of the literature // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67.
P. 493–506.
16. D'Alonzo M., Piva E., Pecchio S. et al. Satisfac-
tion and impact on quality of life of clinical and instru-
mental surveillance and prophylactic surgery in BRCA-
mutation carriers // Clin. Breast Cancer. 2018. Jul 26. pii:
S1526-8209(18)30094-6 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.015>
17. Bacha O.M., Gregoire J., Grondin K. et al. Effec-
tiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in pre-
venting ovarian cancer in a high-risk French Canadian
population // Int. J. Gynecol. Cancer. 2012. Vol. 22, N 6.
P. 974–978.
18. Iavazzo C., Gkegkes I.D., Vrachnis N. Primary
peritoneal cancer in BRCA carriers after prophylactic bilat-
eral salpingo-oophorectomy // J. Turk. Ger. Gynecol. As-
soc. 2016. Vol. 17, N 2. P. 73–76.
19. Levine D.A., Argenta P.A., Yee C.J. et al. Fallopian
tube and primary peritoneal carcinomas associated with
BRCA mutations // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, N 22.
P. 4222–4227.
20. Oliver Perez M.R., Magriñá J., García A.T. Pro-
phylactic salpingectomy and prophylactic salpingoopho-
rectomy for adnexal high-grade serous epithelial carci-
noma: a reappraisal // Surg. Oncol. 2015. Vol. 24, N 4.
P. 335–344.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
(NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assess-
ment: Breast and Ovarian Version 2.2019 – July 30,
2018.
22. Lakhani S.R., Manek S., Penault-Llorca F. Pa-
thology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 car-
riers // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10, N 7. P. 2473–
2481.
23. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian
cancer: the central role of the fallopian tube // Arch. Gy-
necol. Obstet. 2014. Vol. 289. P. 241–246.
24. Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N., Chen L.,
Miller J.P., Roland P.Y. et al. Disparities in ovarian cancer
care quality and survival according to race and socioeco-

nostic status // J. Natl Cancer Inst. 2013. Vol. 105, N 11. P. 823–832.

25. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A., Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121, N 6. P. 1226–1234.

26. Howell E.A., Egorova N., Hayes M.P., Wisnivesky J., Franco R., Bickell N. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122, N 5. P. 1025–1032.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2017. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITsR» Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. ISBN 978-5-85502-237-7. (in Russian)

2. Heemskerk-Gerritsen B.A., Seynaeve C., van Asperen C.J., et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (5).

3. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (18): 1365–72.

4. Ford D., Easton D.F., Stratton M., 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; 62 (3): 676–89.

5. Powell C.B., Swisher E.M., Cass I., et al. Long-term follow-up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (2): 364–71.

6. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Cancer Med Sci.* 2016; 10: 639.

7. Childers C.P., Childers K.K., Maggard-Gibbons M., et al. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (34): 3800–6.

8. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018 Feb. Report No. 17-05231-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Synthesis, formerly Systematic Evidence Reviews.

9. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B.Y., et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (8): 1059–65.

27. Maringe C., Walters S., Butler J., Coleman M.P., Hacker N., Hanna L. et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 127, N 1. P. 75–82.

28. Sabiani L., Barrou J., Mathis J., Eisinger F., Bannier M., Lambaudie E. et al. How to manage BRCA mutation carriers? // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2020. Vol. 41, N 3. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0065>

10. Kramer L. Mixed reviews on removing fallopian tubes to prevent ovarian cancer. *Can Med Assoc J.* 2013; 185 (9): E391–2.

11. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (2): 80–7.

12. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (15): 1547–53.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (4): 957–66.

14. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8: CD012464. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012464.pub2>

15. Hoskins P.J., Gotlieb W.H. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA testing: a review of the literature. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 493–506.

16. D'Alonzo M., Piva E., Pecchio S., et al. Satisfaction and impact on quality of life of clinical and instrumental surveillance and prophylactic surgery in BRCA-mutation carriers. *Clin Breast Cancer.* 2018; Jul 26. pii: S1526-8209(18)30094-6 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.015>

17. Bacha O.M., Gregoire J., Grondin K., et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22 (6): 974–8.

18. Iavazzo C., Gkegkes I.D., Vrachnis N. Primary peritoneal cancer in BRCA carriers after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 17 (2): 73–6.

19. Levine D.A., Argenta P.A., Yee C.J., et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (22): 4222–7.
20. Oliver Perez M.R., Magriñá J., García A.T. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: a reappraisal. *Surg Oncol.* 2015; 24 (4): 335–44.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 2.2019 – July 30, 2018.
22. Lakhani S.R., Manek S., Penault-Llorca F. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (7): 2473–81.
23. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 241–6.
24. Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N., Chen L., Miller J.P., Roland P.Y., et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105 (11): 823–32.
25. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A., Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (6): 1226–34.
26. Howell E.A., Egorova N., Hayes M.P., Wisnivesky J., Franco R., Bickell N. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2013; 122 (5): 1025–32.
27. Maringe C., Walters S., Butler J., Coleman M.P., Hacker N., Hanna L., et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (1): 75–82.
28. Sabiani L., Barrou J., Mathis J., Eisinger F., Bannier M., Lambaudie E., et al. How to manage BRCA mutation carriers? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020; 41 (3). DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0065>