

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.Н. Любченко<sup>1,2</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>2</sup>, А.А. Суглобова<sup>3</sup>, К.И. Жордания<sup>3</sup>, М.М. Давыдов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>4</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

**Контакты:** Людмила Николаевна Любченко [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

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 является сложной задачей ввиду отсутствия эффективных скрининговых программ, в связи с этим медико-генетическое консультирование пациентов с отягощенным семейным анамнезом является одним из важных этапов, позволяющих выработать оптимальную стратегию ведения пациентов. В данной работе представлен клинический случай двустороннего метастатического рака молочной железы и яичников, ассоциированного с мутацией 5382insC в гене BRCA1.

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

**Для цитирования:** Любченко Л.Н., Зеленова Е.Е., Суглобова А.А. и др. Хирургическая тактика при BRCA-ассоциированном раке молочной железы. Клинический случай. MD-Onco 2021;1(1):87–92. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

## SURGICAL STRATEGY IN BRCA-ASSOCIATED BREAST CANCER. CLINICAL CASE

L.N. Lyubchenko<sup>1,2</sup>, E.E. Zelenova<sup>2</sup>, A.A. Suglobova<sup>3</sup>, K.I. Zhordaniya<sup>3</sup>, M.M. Davydov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>4</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

**Contacts:** Lyudmila Nikolayevna Lyubchenko [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

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.

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

**For citation:** Lyubchenko L.N., Zelenova E.E., Suglobova A.A. et al. Surgical strategy in BRCA-associated breast cancer. Clinical case. MD-Onco 2021;1(1):87–92. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации 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 анамнез РЯ, кумулятивный риск развития РЯ в течение жизни варьирует от 40 до 60 % при наследовании герминальных мутаций в гене *BRCA1* и от 16 до 30 % при наличии мутации в гене *BRCA2* [2–4].

Наиболее распространенный гистологический тип РЯ у носителей мутации в гене *BRCA1/2* – интраэпителиальная карцинома, частота диагностирования которой варьирует от 60 до 85 %. Наиболее частым подтипом интраэпителиальных карцином является серозный рак (до 75 %). Для низкодифференцированных серозных карцином характерна высокая летальность, причинами которой могут быть поверхностное расположение опухоли и раннее внутрибрюшинное метастазирование [5, 6].

Диагноз РЯ в большинстве случаев устанавливают на поздних стадиях. Порядка 58,5 % вновь выявленного РЯ диагностируют на III/IV стадиях, что в перспективе ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Диагноз РЯ при I/II стадиях 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, таких как Австралия, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания, стандартизированная по возрасту 1-летняя выживаемость составила от 68,8 % (Великобритания) до 74,9 % (Австралия) [7–10].

На сегодняшний день нет скрининговых программ с доказанной эффективностью, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях. Было проведено большое количество исследований по использованию ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и/или трансвагинального УЗИ, а также определению уровня сывороточного антигена СА125 в качестве методов ранней диагностики РЯ, однако на данный момент эффективность скрининговых программ неудовлетворительна, так как обладает низкой чувствительностью. Данное положение обуславливает обоснованность первичной профилактики как лучшей стратегии по снижению смертности от РЯ для женщин из групп как высокого, так и низкого риска. Имеющиеся скрининговые программы для ранней диагностики РЯ не показали эффективности в отношении снижения смертности. Случаи послеоперационного морфологического подтверждения РЯ после проведенной профилактической сальпингоовариэктомии (ПСОЭ) у носительниц мутации

в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляют 4–12 % [11, 12, 13].

В работе D. Ford и соавт. показано, что не у всех женщин с семейной историей РЯ и рака молочной железы (РМЖ) удастся 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 с целью 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 возрастает после 30 лет. Возрастные риски развития РЯ разнятся у пациентов с мутацией 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 выполнения репродуктивной функции, тогда как для носителей мутаций в гене *BRCA2* рекомендуемый возраст выполнения ПСОЭ выше на 10 лет. 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. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) рекомендовал выполнение ПСОЭ женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, достигших возраста 40 лет, или после выполнения репродуктивной функции.

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 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, чем у носительниц мутации в гене *BRCA1*, ПСОЭ может быть выполнена в возрасте 40–45 лет. Для тех пациенток, которые предпочли наблюдение, рекомендованы проведение скринингового трансвагинального УЗИ и исследование уровня маркера СА125 с 30–35-летнего возраста [16, 17].

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, сравнивались отдаленные результаты лечения после выполненной ПСОЭ с профилактической мастэктомией или 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 показали влияние ПСОЭ на улучшение общей выживаемости и снижение смертности от РЯ у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* [18]. Кроме того, выявлено снижение смертности от РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1*. Для больных с мутациями в гене *BRCA2* такая взаимосвязь не была подтверждена [19].

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, 20, 21].

По данным различных исследований, значительная часть РЯ и перитонеального рака может развиваться из фаллопиевых труб [22]. Первичный перитонеальный рак – агрессивная злокачественная опухоль, которая в настоящий момент не может быть диагностирована посредством скрининговых программ. В настоящее время средний возраст диагностики первичного перитонеального рака составляет 63 (44–74) года [23]. 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 (1,53 %) пациентов в исследовании диагностирован первичный перитонеальный рак в возрасте от 48 до 61 года. 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, овариоэктомия выполнена 5 пациентам. Интервал с момента профилактической операции до времени выявления первичного перитонеального рака составил от 12 до 84 мес. Выявленный первичный перитонеальный рак у всех пациентов имел серозный гистологический подтип [24]. Также определен кумулятивный риск развития первичного перитонеального рака у носителей мутаций в генах, вовлеченных в репарацию ДНК, который составляет 1,3 % на протяжении жизни, что следует учитывать при планировании ПСОЭ [25].

Сальпингоэктомия без овариоэктомии не является стандартом профилактической операции, и в настоящее время продолжают исследования по интервальной сальпингоэктомии и овариоэктомии [26, 27].

В случае, если после выполнения ПСОЭ при плановом гистологическом исследовании диагностировали серозный РЯ, высокая чувствительность к химиотерапевтическим и таргетным схемам лечения за счет сниженной и отсутствующей репарации ДНК обеспечивала лучшую безрецидивную выживаемость

пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ по сравнению с больными без мутаций в генах *BRCA1/2* [28].

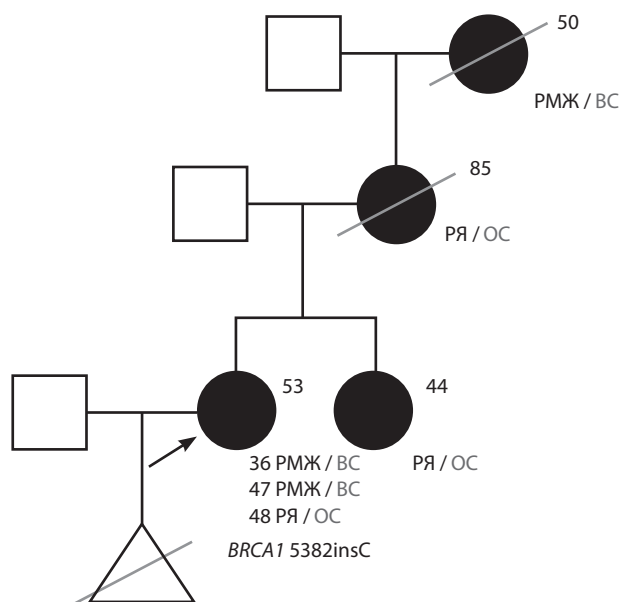
#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В 2003 г. пациентке Г. 36 лет был диагностирован рак правой молочной железы на фоне 23 недель беременности. Беременность прервана по желанию пациентки, начато лечение. В ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнена радикальная резекция правой молочной железы. В послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия на послеоперационную область и региональные 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 тонкоигльная биопсия образования. Цитологическое заключение исследованного образца: рак левой молочной железы (без дополнительных уточнений).

Учитывая метакхронное двустороннее поражение и молодой возраст, пациентка была направлена на консультацию к врачу-генетику.

Семейный анамнез отягощен РМЖ и РЯ (см. рисунок).

На базе лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено определение первичной структуры кодирующей части генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на предмет наличия герминальных мутаций. В кодоне



Семейный анамнез пациентки Г., 36 лет. РМЖ – рак молочной железы; РЯ – рак яичников

Family history of a female patient G., 36 years. BC – breast cancer; OC – ovarian cancer

1755 экзона 20 гена *BRCA1* выявлена герминальная мутация 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756fs, rs80357906) в гетерозиготном состоянии (табл. 1, 2). Мутация

5382insC гена *BRCA1* зарегистрирована в Международной базе данных BIC ([research.nhgri.nih.gov/](http://research.nhgri.nih.gov/)) как высокопатогенный, клинически значимый вариант,

**Таблица 1.** Характеристика герминальной мутации NM\_007294.4(*BRCA1*):c.5266dup (p.Gln1756fs). Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

**Table 1.** Characteristics of a germinal mutation NM\_007294.4(*BRCA1*):c.5266dup (p.Gln1756fs). Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

| NM_007294.4( <i>BRCA1</i> ):c.5266dup (p.Gln1756fs)  |                                                                                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Интерпретация<br>Interpretation                      | Патогенная<br>Pathogenic                                                                 |
| ID аллели<br>Allele ID                               | 32716                                                                                    |
| Тип варианта<br>Variant type                         | Удвоение<br>Duplication                                                                  |
| Длина варианта<br>Variant length                     | 1 bp                                                                                     |
| Цитогенетическая локализация<br>Cytogenetic location | 17q21.31                                                                                 |
| Геномная локализация<br>Genomic location             | 17: 43057062-43057063 (GRCh38) GRCh38 UCSC<br>17: 41209079-41209080 (GRCh37) GRCh37 UCSC |
| Измененный белок<br>Protein change                   | Q1756fs, Q1777fs, Q652fs, Q1709fs                                                        |
| Другие названия<br>Other names                       | 5382_5383insC<br>p.Gln1756ProfsX74<br>5382insC<br>5384insC<br>5385insC<br>5383insC       |

**Таблица 2.** Функциональная значимость герминальной мутации NM\_007294.4(*BRCA1*):c.5266dup (p.Gln1756fs) с характеристикой синдромальной патологии. Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

**Table 2.** Functional significance of the germinal mutation NM\_007294.4(*BRCA1*):c.5266dup (p.Gln1756fs) with characteristics of the syndrome. Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

| Интерпретация<br>(по последним оценкам)<br>Interpretation<br>(Last evaluated) | Статус оценки<br>(критерии оценки)<br>Review status<br>(Assertion criteria)                                                                                                     | Заболевание<br>(наследование)<br>Condition<br>(Inheritance)                                                                                                                                                                                       | Источник<br>Submitter                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Патогенная<br>(28 мая 2019 г.)<br>Pathogenic<br>(May 28, 2019)                | Критерии представлены, единственный источник (критерии оценки Mendelics 2017).<br>Метод: клинический анализ<br>(Mendelics Assertion Criteria 2017).<br>Method: clinical testing | Рак молочной железы и яичников, семейный 1.<br>Источник аллели: неизвестен<br>Breast-ovarian cancer, familial 1.<br>Allele origin: unknown                                                                                                        | Mendelics<br><br>Регистрация:<br>SCV001140476.1<br>Подана 22 октября 2019 г.<br>Accession: SCV001140476.1<br>Submitted: (Oct 22, 2019)                                                                |
| Патогенная<br>(24 апреля 2019 г.)<br>Pathogenic<br>(Apr 24, 2019)             | Критерии представлены, единственный источник (критерии LMM).<br>Метод: клинический анализ<br>(LMM Criteria).<br>Method: clinical testing                                        | Наследственный синдром рака молочной железы и яичников (аутосомное доминантное наследование).<br>Источник аллели: зародышевая линия<br>Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (Autosomal dominant inheritance).<br>Allele origin: germline | Laboratory for Molecular Medicine, Partners HealthCare Personalized Medicine<br><br>Регистрация:<br>SCV000271320.4<br>Подана 3 июня 2020 г.<br>Accession: SCV000271320.4<br>Submitted: (Jun 03, 2020) |



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 РМЖ. Риск развития РЯ 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 ПСОО. На 2-м этапе лечения проведена полихимиотерапия по схеме 4AC + T с последующей гормонотерапией тамоксифеном в дозе 20 мг/сут. После окончания лечения, с учетом личного и онкологически отягощенного семейного анамнеза, высокого риска развития *BRCA1*-ассоциированного РЯ, выполнена ПСОО в плане комплексного лечения. По результатам планового гистологического исследования подтверждено наличие серозной аденокарциномы в обоих яичниках. Вторым хирургическим этапом выполнены 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 комбинированного 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.; РЯ T2cN0M0, состояние после хирургического лечения в 2016 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости впервые выявленным 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 итоге играет решающую роль для улучшения отдаленных результатов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI n. a. P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)]
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):djv033. DOI: 10.1093/jnci/djv033.
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. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1365.
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. DOI: 10.1086/301749.
5. Lakhani S.R., Manek S., Penault-Llorca F. et al. Pathology of ovarian cancers in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2473–81. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1029-3.
6. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):241–6. DOI: 10.1007/s00404-013-3041-3.
7. Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N. 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. DOI: 10.1093/jnci/djt065.
8. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1226–34. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182922a17.
9. Howell E.A., Egorova N., Hayes M.P. et al. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1025–32. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182920111.
10. Maringe C., Walters S., Butler J. et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):75–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.06.033.
11. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.029.
12. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. et al. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(6):595–606. DOI: 10.1001/jama.2017.21421.
13. Oliver Perez M.R., Magriñá J., Garcia A.T. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24(4):335–44. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.09.008.
14. 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6314.
15. 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;18(6):1361–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.015.
16. 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2820.
  17. Sabiani L., Barrou J., Mathis J. et al. How to manage *BRCA* mutation carriers? Horm Mol Biol Clin Investig 2020;41(3) (Ahead of print). DOI: 10.1515/hmbci-2019-0065.
  18. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B.Y. et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carrier. JAMA Oncol 2018;4(8):1059–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.
  19. 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(8):CD012464. DOI: 10.1002/14651858.
  20. 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.
  21. 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(6):493–506. DOI: 10.3322/caac.21408.
  22. Kramer L. Mixed reviews on removing fallopian tubes to prevent ovarian cancer. CMAJ 2013;185(9):E391–2. DOI: 10.1503/cmaj.109-4475.
  23. 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. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318257b936.
  24. 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. DOI: 10.5152/jtgga.2016.15223.
  25. 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.131.
  26. 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. DOI: 10.1093/jnci/djn442.
  27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2019 – July 30, 2018.
  28. 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 Medical Science 2016;10:639. DOI: 10.3332/ecancer.2016.639.

#### Вклад авторов

Л.Н. Любченко: медико-генетическое консультирование, выполнение ДНК-диагностики, разработка концепции исследования, анализ полученных данных;

А.А. Суглобова: участие в лечебно-диагностическом процессе, подготовка текста статьи;

Е.Е. Зеленова: анализ полученных данных, подготовка текста и редактирование статьи;

К.И. Жордания: выполнение хирургического этапа лечения, анализ полученных данных;

М.М. Давыдов: организация лечебного процесса, анализ полученных данных, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

L.N. Lyubchenko: medical and genetic counseling, performing DNA diagnostics, developing a research concept, analyzing the data obtained;

A.A. Suglobova: participation in the therapeutic and diagnostic process, preparation of the text of the article;

E.E. Zelenova: analysis of the received data, preparation of the text and editing of the article;

K.I. Zhordania: performing the surgical stage of treatment, analyzing the data obtained;

M.M. Davydov: organization of the treatment process, analysis of the data obtained, editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1711-8334>

Е.Е. Зеленова / E.E. Zelenova: <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.09.2021. Принята к публикации: 27.09.2021.

Article submitted: 02.09.2021. Accepted for publication: 27.09.2021.