

РАК ЯИЧНИКОВ. СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ

Ю. Г. Паяниди

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, накопленных в современной литературе, чтобы оценить, как генетический скрининг на наличие патогенных мутаций, отвечающих за предрасположенность к раку яичников, может повлиять на стратегию лечения, прогнозирование риска и профилактические меры для пациентов и их семей.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. На протяжении десятилетий считалось, что наследственный рак молочной железы и/или рак яичников связан только с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Однако недавно было установлено, что и другие редкие аллели (ATM, BRIP1, MRE11, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, STIC) также связаны с высоким или умеренным риском развития этого синдрома. Фаллопиевы трубы женщин с наследственными мутациями рака яичников дают много информации о ранних этапах канцерогенеза и процессе злокачественной трансформации. И если у носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2 хирургическое удаление фаллопиевых труб и яичников снижает риск развития рака яичников, то в случаях наследственных мутаций, не связанных с BRCA, польза от такого вмешательства для профилактики этого заболевания неясна.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MRE11, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, STIC, канцерогенез, наследственный синдром рака молочной железы и/или рака яичников

OVARIAN CANCER. PREVENTION STRATEGY

Yu. G. Payanidi

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data, accumulated in current literature to evaluate how genetic screening on the presence of pathogenic mutations in the genes, responsible for ovarian cancer predisposition, can affect treatment strategy, risk prediction and preventive measures for patients and their families.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. For decades hereditary breast cancer and/or ovarian cancer were thought to be associated only with mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. However, it has been established recently, that other rare alleles (ATM; BRIP1; MRE11; NBN; PALB2; RAD50; RAD51; STIC) are also related to a high or moderate risk of developing this syndrome. The fallopian tubes of women with hereditary ovarian cancer mutations provide significant information about the early stages of carcinogenesis and the process of malignant transformation. While surgical removal of the fallopian tubes and ovaries reduces the risk of developing ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 gene mutations, the benefits and advantages of such intervention in preventing this disease is unclear in cases of inherited mutations.

Conclusions. It is necessary to conduct further research in this area.

Keywords: ATM; BRCA1; BRCA2; BRIP1; MRE11; NBN; PALB2; RAD50; RAD51; STIC; carcinogenesis; hereditary syndrome of breast cancer and/or ovarian cancer

Введение

Во всем мире рак яичников (РЯ) поражает более 200 000 женщин в год, и при этом 160 000 из них умирает. РЯ является третьим по распро-

страненности в группе гинекологических злокачественных заболеваний, но характеризуется самой высокой летальностью среди них [1]. Среди гистологических подтипов РЯ преобладают

серозные карциномы высокой степени злокачественности (high-grade) (70–80 %). Более двух третей больных РЯ имеют III–IV стадии на момент выявления из-за позднего проявления неспецифических симптомов [1, 2]. Попытки выявлять РЯ на более ранних стадиях у бессимптомных пациентов (с помощью УЗИ и/или анализа на СА125) оказались безуспешными [3]. Больные РЯ представляют серьезную проблему для хирургии и нуждаются в дорогостоящем комбинированном лечении. У большинства из них (70 %) развивается рецидив заболевания в течение первых трех лет после первичного лечения и резистентность к химиотерапии, поэтому общая пятилетняя выживаемость больных РЯ едва достигает 29–49 % [1, 2].

И несмотря на прогресс в области лечения злокачественных опухолей в целом, выживаемость при РЯ за последние десятилетия улучшилась незначительно, в т. ч. и в России. Отчасти это связано с гетерогенностью опухолей, что затрудняет разработку таргетной терапии [4, 5]. Таким образом, из-за отсутствия эффективных программ скрининга и ограниченных возможностей лечения следует обратить внимание на первичную профилактику этого заболевания.

Двадцать лет назад было сделано фундаментальное открытие, касающееся происхождения большинства опухолей яичников. Предраковые поражения фаллопиевых труб, известные как серозные тубулоинтерэпителиальные карциномы (STIC), идентифицированы как предшественники серозных карцином яичников высокой степени злокачественности [6–8]. Возникают из секреторных клеток, имеют мутацию p53 с сильным иммуногистохимическим окрашиванием и являются высокопролиферативными. Установлено, что фаллопиева труба является источником развития большинства эпителиальных опухолей яичников [9]. STIC, имплантируясь на яичнике и на брюшине, клинически приобретают черты РЯ или рака брюшины.

Эта гипотеза выдвинула на первый план концепцию хирургической профилактики РЯ путем удаления фаллопиевых труб в качестве сопутствующей процедуры, так называемой оппортунистической сальпингэктомии (ОС), при которой яичники остаются на месте и выработка гормонов не нарушается [10].

Сальпингэктомия как передовая методика профилактики рака яичников

Несколько ретроспективных когортных исследований показали, что удаление маточных труб приводит к снижению риска развития внематочной беременности на 42–65 % [11–14], к снижению риска развития РЯ — до 80 % [15] и может снизить смертность от этого заболевания примерно на 15 % [15]. При этом сама процедура является безопасной, не увеличивает частоту хирургических осложнений и объем кровопотери. Лишь на несколько минут продлевает время операции, если ее проводить симультанно с другими хирургическими вмешательствами [16, 17]. На сегодняшний день во всем мире удаление маточных труб выполняется лицам либо вместо перевязки маточных труб, либо во время гистерэктомии и входит в научно-обоснованные клинические рекомендации большинства международных онкологических и гинекологических сообществ [18–20]. Например, Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует проведение оппортунистической сальпингэктомии для профилактики РЯ у женщин с «популяционным риском» [21].

На сегодняшний день сальпингэктомия становится альтернативой перевязке маточных труб. Ее изначальное назначение как лечение конкретных заболеваний сместилось к доминирующей роли в контрацепции. Стерилизация путем сальпингэктомии, охватившая 12 % женщин во всем мире, с 2019 г. занимает ведущее место среди методов контрацепции. Показателен резкий рост доли сальпингэктомий среди послеродовых стерилизаций: с 5,9 % в 2014 г. до 80 % в 2019 г. [22, 23].

Причем эта операция не связана со значительными изменениями в овариальном резерве по сравнению с перевязкой маточных труб, имеет сопоставимый уровень осложнений лишь с небольшими различиями по времени операции и кровопотере в зависимости от конкретных обстоятельств и хирургических методов [24]. Таким образом, сальпингэктомия стала многообещающей стратегией снижения популяционного риска развития РЯ. Однако ее эффективность все еще изучается и необходимы проспективные

исследования, чтобы продемонстрировать долгосрочные результаты выживаемости и возможность применения этой процедуры в негинекологических хирургических операциях [25]. В целом двусторонняя сальпингэктомия для профилактики рака яичников представляется безопасной, выполнимой и потенциально экономически эффективной процедурой, способной значительно снизить смертность от РЯ.

Наследственный рак яичников

Риск развития РЯ у женщины в течение жизни составляет 1 к 78, а вероятность смерти от этого заболевания в течение жизни — примерно 1 к 108 [26]. Однако риск развития РЯ выше у женщин, унаследовавших предрасположенность к этому заболеванию по материнской или отцовской линии [27].

Самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний у женщин является наследственный РМЖ. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет 5–10 %.

«Классические» разновидности РМЖ ассоциированы с высоким риском развития РЯ, поэтому используется термин «синдром РМЖ и/или РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome).

По данным различных авторов, примерно 5–15 % всех наблюдений заболевания раком яичников возникает у женщин с генетической предрасположенностью, а синдром РМЖ и/или РЯ составляет примерно 65–85 % от всех наследственных форм РЯ (НРЯ).

Множество генов с патогенными мутациями в зародышевой линии связаны с наследственным риском развития РЯ. Наиболее часто выявляемыми из них являются *BRCA1* и *BRCA2*, связанные с анемией Фанкони, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу [28]. Мутация с потерей функции в одном аллеле увеличивает пожизненный риск развития РЯ на 40 и 18 % для *BRCA1* и *BRCA2* соответственно [29]. Мутации других генов, включая *PALB2* [30, 31], *ATM* [32], *RAD51C/D* [33, 34] и *BRIP1*, могут повышать риск развития РЯ [35, 36]. Мутации в генах путей репарации неспаренных оснований: *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*, также связаны с повышенным пожизненным риском развития РЯ (11 % для *MLH1*, 17,4 % — для *MSH2* и 10,8 % — для *MSH6* к 75 годам) [37].

Как уже отмечалось выше, фимбрии фаллопиевых труб, а не яичники, являются этиологическим фактором серозного рака яичников высокой степени злокачественности как спорадического, так и наследственного [38, 39]. В 2001 г. Пик и соавторы впервые сообщили о диспластических изменениях в эпителии фаллопиевых труб у носителей мутаций генов *BRCA*, перенесших профилактическую сальпингоофорэктомию [40].

Эпителий дистальных отделов фаллопиевых труб у носителей мутаций генов *BRCA* демонстрирует несколько транскрипционных отличий от эпителия маточных труб женщин без мутаций. Моноаллельные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* имеют значительную модуляцию генов, связанных с регуляцией транскрипции, контролем клеточного цикла и клеточной адгезии [41]. В канцерогенезе задействованы многочисленные пути, включая передачу сигналов MAPK, адипокина, TGF- β и p53 [42]. Примечательно, что дифференциально экспрессируемые гены у носителей мутаций генов *BRCA* больше похожи на гены серозной карциномы, чем на гены фаллопиевых труб с низким риском (без мутаций). Другие исследования показали изменения в транскрипции эпителия фаллопиевых труб у носителей мутаций генов *BRCA*, которые указывают на измененные реакции на воспаление и клеточный стресс. По сравнению с диким типом эпителий маточных труб у носителей мутаций генов *BRCA1* имеет повышенную экспрессию NAMPT, фермента, участвующего в метаболизме глюкозы и клеточном стрессе, а также C/EBP- δ , фактора транскрипции, участвующего в воспалении, реакции на повреждение ДНК и онкогенезе [42, 43]. Маркеры повреждения и восстановления ДНК p53 и γ -H2A также демонстрируют высокую ядерную экспрессию в фолликулярном эпителии и поверхностном эпителии яичников у носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с теми, у кого этих мутаций нет [44]. Физиологический процесс овуляции подвергает трубные фимбрии воздействию активных форм кислорода и вызывает двухцепочечные разрывы ДНК [45], а носители мутаций *BRCA*, по-видимому, более восприимчивы к этим воздействиям. Нельзя игнорировать циклический гормональный фон, обусловленный овуляторным циклом [46].

BRCA1 и *BRCA2* гетерозиготные фаллопиевы трубы, взятые во время постовуляторной лютеиновой фазы, имеют глобальный профиль экспрессии генов, схожий с серозной карциномой высокой степени злокачественности, но отличающийся от носителей мутаций фолликулярной фазы и контрольной группы как фолликулярной, так и лютеиновой фазы [42]. *BRCA1*-мутированные фаллопиевы трубы в лютеиновой фазе также демонстрируют дифференциальную экспрессию более 100 генов, связанных с воспалением и сигнальным путем NF-κB, по сравнению с несущими мутацию пост-овуляторными носителями, что, вероятно, способствует онкогенезу [47]. Несмотря на эти наблюдаемые изменения в транскрипции, у ряда женщин с *BRCA* мутациями никогда не развивается РЯ, что затрудняет выявление конкретной транскрипционной программы, ведущей к неоплазии. В одном исследовании эта проблема была решена с помощью использования *BRCA1* фаллопиевых труб с STIC (т. е. с доказанной склонностью к неоплазии) и проведения микродиссекции и экспрессионного профилирования гистологически нормальных эпителиальных участков [48]. Авторы сравнили экспрессию генов в этих гистологически нормальных фаллопиевых трубах у носителей мутации и у тех, кто не является носителем мутации. Примечательно, что почти четверть генов с высокой степенью дифференциальной экспрессии также экспрессировались по-разному в *BRCA1*-ассоциированных карциномах. Пренеопластическая сигнатура, присутствующая у носителей *BRCA1*-мутации, включала модуляцию EFEMP1, участвующего в межклеточной коммуникации и регуляции ангиогенеза; E2F3, регулятора клеточного цикла, участвующего в злокачественной трансформации; и CSPG5, фактора роста и активатора HER2/neu. Все эти факторы были описаны при канцерогенезе у человека в различных органах.

Эпигенетические механизмы также способствуют наследственному канцерогенезу, и в нескольких исследованиях это рассматривалось с использованием хирургических образцов, полученных от носителей мутаций генов *BRCA* без опухолевой патологии. Изучение фимбриальных отделов фаллопиевых труб от носителей мутаций генов *BRCA* демонстрируют повышенное

промоторное метилирование генов-супрессоров опухоли по сравнению с когортой без мутаций [49, 50]. Этот повышенный паттерн метилирования не соответствует пренеопластическим очагам, и нет никакой разницы в метилировании между сигнатурами p53 и соседним гистологически нормальным FTE [49]. Нарушение существующего эпигенетического контроля также является важным механизмом. Анализ дифференциально метилированных генов в профилактически удаленных фаллопиевых трубах у носителей мутаций генов *BRCA* показывает, что ген *HOXC4* активно экспрессируется в фимбриях, что является ключевым фактором для активации деаминазы и вызывает эпигенетическое перепрограммирование [50]. Бартлетт и др. показали, что сверхэкспрессия индуцированной активацией дезаминазы в культивируемых фимбриальных клетках изменяет паттерн метилирования, приближая его к паттерну HGSC и клеточной дифференциации. Еще одним эпигенетическим механизмом является моноубиквитинирование гистона H2B, которое осуществляется с помощью *BRCA1* и регулирует экспрессию генов, реакцию на повреждение ДНК и сегрегацию хроматина [50]. При отсутствии мутаций наблюдается постепенная потеря моноубиквитинирования гистона H2B от гистологически нормальной фаллопиевой трубы до STIC и HGSC, что указывает на то, что это ранний и прогрессирующий эпигенетический этап канцерогенеза [51]. Интересно, что у зародышевых *BRCA1* мутантов не наблюдается потери моноубиквитинирования гистона H2B по сравнению с диким типом, в т. ч. после субанализа *BRCA1* мутаций, затрагивающих функциональный домен, ответственный за убиквитинирование [50]. Хотя эти результаты требуют подтверждения на более крупных выборках, они указывают на один конкретный механизм канцерогенеза, возникающий в спорадических, но не наследственных случаях.

Эти результаты дополняют возрастающий объем данных в мировой литературе о гаплонедостаточности как о канцерогенном механизме при РЯ. В отличие от «гипотезы двух ударов», согласно которой для онкогенеза необходимы мутации, приводящие к потере функции, в обеих аллелях гена-супрессора опухолей, исследования,

упомянутые выше, показывают, что при моноаллельной мутации в зародышевой линии *BRCA* происходят множественные патогенные изменения в маточных трубах. Повышенная предрасположенность к раку фаллопиевых труб, по-видимому, начинается с потери одного аллеля *BRCA1* или *BRCA2*. Существуют параллельные доказательства того, что мутации других генов, приводящих к НРЯ, не связанному с мутациями *BRCA*, также могут моделировать гаплонедосточность. Ли и др. [52] показали, что как моноаллельные, так и биаллельные *PALB2* мутации в опухолях молочной железы не имеют существенной разницы в показателях дефицита гомологичной рекомбинации. Опухоли с моноаллельными герминальными мутациями *PALB2* также чаще имеют мутации со сдвигом рамки считывания, чем соматические *PALB2*-нулевые опухоли [53]. Кроме того, как предопухолевые поражения фимбриальных отделов маточных труб, так и первичная перитонеальная карцинома были зарегистрированы у *PALB2* гетерозиготных пациентов [54]. В совокупности потеря гетерозиготности,

по-видимому, не является лимитирующим фактором в патогенезе НРЯ.

В таблице 1 представлены основные гены, мутации в которых ассоциированы с наследственным синдромом РМЖ и/или РЯ. Также представлен пожизненный риск возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) у их носителей.

Таким образом, патогенные варианты в *PALB2*, *ATM* и *BARD1*, по мнению NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная комплексная онкологическая сеть), связаны с наследственным синдромом рака молочной железы и яичников, но недостаточно изучены для определения риска развития рака яичников [56].

BARD1. Массовые параллельные исследования секвенирования показали, что *BARD1* мутация, приводящая к потере функции, встречается менее чем у 1 % больных РЯ [57]. У женщин с мутациями *BARD1* одно исследование выявило повышенный риск развития РЯ (ОШ 4,2, 95 % ДИ, 1,4–12,5) по сравнению с популяционными

Таблица 1

Пожизненный риск возникновения ЗНО, ассоциированных с наследственным синдромом РМЖ и/или РЯ [55]

Гены	РМЖ	РЯ	РПЖ	РТК	Другие
<i>ATM</i> , %	25–30	≤5	<5	–	Простата 30 %
<i>BARD1</i> , %	~20	–	–	–	–
<i>BRCA1</i> , %	>60	40–60	<5	–	–
<i>BRCA2</i> , %	>60	15–30	<5	–	Простата 33 %
<i>BRIP1</i> , %	–	5–10	–	–	–
<i>CDH1</i> , %	40	–	–	–	Диффузный рак желудка 35–45 %
<i>CHEK2</i> , %	25–30	–	–	15	–
<i>PALB2</i> , %	40–60	3–5	2–3	–	–
<i>PTEN</i> , %	40	–	–	10	Щитов. железа 20 %, эндометрий 20 %
<i>RAD51C</i> , %	20	10	–	–	–
<i>RAD51D</i> , %	10	10	–	–	–
<i>CTK11</i> , %	40	–	10–30	30	Желудок 30 %, Сертоли–Лейдига 10–20 %
<i>TP53</i> , %	40	–	Возможно	Возможно	Саркома, головной мозг, лейкопения, с-г коры надпочечника

РМЖ — рак молочной железы

РЯ — рак яичников

РПЖ — рак поджелудочной железы

РТК — рак толстой кишки

оценками на основе больших общедоступных наборов данных секвенирования экзома [58]. В других американских когортах по сравнению с теми же контрольными группами не было обнаружено *BARD1* значимой связи с карциномой яичников [59].

PALB2. Изначально сообщалось, что мутации этого гена встречаются при РЯ с той же частотой, что и в контрольной группе в крупных европейских когортах [60]. Однако крупнейшее на сегодняшний день исследование пациентов с *PALB2* мутациями, включающее более 500 семей, показало, что относительный риск развития РЯ составляет 2,91 (95 % ДИ, 1,40–6,04) по сравнению с заболеваемостью в конкретной стране [61]. Также сообщалось о первичной карциноме брюшины у пациента с мутациями в *PALB2* после профилактической аднексэктомии [53].

ATM. Распространенность мутаций этого гена составила 0,6 % среди более чем 1500 больных РЯ, зарегистрированных в реестрах SEER. *ATM* был связан с относительным риском от 2,25 до 2,97 % и был оценен на основе данных клинических исследований [58] с использованием контрольных групп Exome Aggregation Consortium [62] и местных контрольных групп [63].

Последние данные свидетельствуют о том, что *PALB2* и *ATM* связаны с повышенным риском развития РЯ, поэтому для этих групп следует рассмотреть возможность расширенного скрининга и хирургического вмешательства, снижающего риск. Исследования мутаций *BARD1* и риска развития РЯ противоречивы, и связь между ними остается неясной.

Комплекс MRN (*MRE11*, *RAD50* и *NBN*) участвует в негомологичном соединении концов ДНК и редко упоминается в связи с карциномой яичников.

MRE11. Первое сообщение о *MRE11*-ассоциированном РЯ было получено от группы из 151 женщины с наследственным РМЖ или РЯ, у одной из которых была обнаружена мутация *MRE11* в зародышевой линии [64]. Параллельное геномное секвенирование 360 женщин с серозной карциномой органов малого таза также выявило одну пациентку с этой мутацией [57]. Напротив, у этой пациентки была сопутствующая мутация генов *BRCA2*, а анализ опухоли показал потерю гетерозиготности только по *BRCA2*.

Другое исследование не выявило повышенной частоты мутаций *MRE11* у больных РЯ [58].

RAD50. Мутации *RAD50* не были выявлены в проспективной серии из 62 пациенток с карциномой яичников [65], но были обнаружены в другой неселективной когорте больных РЯ, у одной из которых ($n = 360$) были выявлены эти мутации [57].

Приведенные выше исследования мутаций в комплексе MRN (*RAD50*, *MRE11*, *NBN*) и РЯ противоречивы и недостаточны для определения риска развития этого заболевания. Необходимо дальнейшее изучение влияния патогенных вариантов в этих генах.

Стратегии снижения риска для носителей мутаций НРЯ

Скрининг на РЯ неэффективен для женщин из групп низкого и среднего риска, но может сыграть определенную роль для тех, кто подвергается высокому риску из-за специфических мутаций или семейного анамнеза. Скрининг с использованием комбинации серийного СА-125 и ультразвукового исследования органов малого таза обычно используется для женщин из этой группы высокого риска. В рекомендациях NCCN отмечается, что эта стратегия может быть рассмотрена, но не было показано, что она снижает смертность от РЯ [55]. Исследования, проведенные среди групп высокого риска развития РЯ, показали, что скрининг с помощью УЗИ органов малого таза и анализа на СА-125 позволяет диагностировать заболевание на более ранней стадии [66] и может улучшить показатели выживаемости [66], хотя улучшение выживаемости конкретно при РЯ не было доказано. В отсутствие данных о скрининге женщин с мутациями, не связанными с генами *BRCA*, целесообразно рассмотреть этот подход для данной группы.

Хирургическое снижение риска с помощью двусторонней сальпингоофорэктомии является основным методом лечения женщин с мутациями в генах НРЯ. У носителей мутаций генов *BRCA1/2* двусторонняя сальпингоофорэктомия снижает риск развития РЯ, фаллопиевых труб и брюшины на 80 %, а смертность от всех причин — на 68 % [67]. Носителям мутаций генов *BRCA1* рекомендуется провести профилактическую операцию в возрасте от 35 до 40 лет,



Рис. 1. Управление рисками РЯ у носителей мутаций генов *BRCA1/2* [55]

в то время как носителям мутаций генов *BRCA2* можно отложить эту процедуру до 40–45 лет из-за более позднего проявления заболевания [68]. В настоящее время нет проспективных данных о профилактической сальпингоофорэктомии у других носителей мутаций НРЯ, не связанным с генами *BRCA*. Пожизненный риск развития РЯ, связанный с конкретной мутацией, по сравнению с *BRCA*-отрицательными женщинами с положительным семейным анамнезом (2,6 %), использовался в качестве порогового значения для определения тактики ведения [55]. Исходя из этого, в текущих рекомендациях для пациентов с мутациями генов *BRIP1*, *MSH2*, *MLH1*, *EPCAM*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D* рекомендуется проведение или рассмотрение возможности

проведения профилактической сальпингоофорэктомии [55]. При определении сроков проведения профилактической сальпингоофорэктомии следует также учитывать семейный анамнез и другие независимые факторы риска развития РЯ. Однако существует несколько генов, ассоциированных с НРЯ, но недостаточно изученных, чтобы определить риск развития РЯ и рекомендовать хирургическую профилактику: *ATM*, *BARD1*, *NBN* [55].

Хотя показанием к проведению ранней профилактической сальпингоофорэктомии является снижение риска развития РЯ, это вмешательство может иметь и вторичный эффект — снижение риска развития РМЖ. В исследовании с участием 876 женщин с мутациями в генах *BRCA1* и



Рис. 2. Управление рисками РЯ у носителей мутаций генов *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* или *PALB2* [55]

BRCA2 Choi et al обнаружили снижение заболеваемости РМЖ в первые пять лет после проведения ранней профилактической сальпингоофореэктомии и менее выраженное, но значимое снижение долгосрочного риска только для носителей мутаций генов *BRCA1* [69]. Исследование, проведенное Stjepanovic et al, также показало, что применение профилактической сальпингоофореэктомии в пременопаузе снижает краткосрочный риск развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA*, хотя для определения потенциальной пользы для носителей мутаций генов *BRCA2* требуется более длительное наблюдение и больший размер выборки [70]. Для женщин с другими мутациями НРЯ, связанными со значительным риском развития РМЖ, такими как *CHEK2*, *PALB2* и *ATM*, влияние профилактической сальпингоофореэктомии на риск развития РМЖ остается неизвестным.

Химиопрофилактика с помощью оральных контрацептивов может снизить риск развития РЯ у женщин из групп высокого риска, которые хотят предохраняться, но еще не реализовали свою репродуктивную функцию и не подверглись профилактической сальпингоофореэктомии. У женщин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* прием оральных контрацептивов снижает риск развития РЯ на 50 %, а при приеме в течение каждых дополнительных 10 лет риск снижается еще на 36 % [71]. Имеются противоречивые данные [72] о повышении риска развития РМЖ у женщин с мутациями генов *BRCA*, принимающих оральные контрацептивы. В некоторых отчетах [71] повышенный риск не был выявлен, в других [73] он составляет от незначительного до умеренного. Поэтому пациенток с мутациями НРЯ следует информировать о возможном повышении риска развития рака молочной железы при приеме оральных контрацептивов.

Два исследования показали, что риск развития РЯ у женщин в целом может снижать аспирин, и этот подход может оказаться полезным для женщин с мутациями в генах НРЯ. Объединенный анализ, проведенный Консорциумом по изучению рака яичников, показал, что прием аспирина незначительно снижает риск развития РЯ (ОШ 0,91, 95 % ДИ 0,84–0,99) [74]. Датское исследование методом случай-контроль не выяви-



Рис. 3. Управление рисками РЯ у носителей мутаций генов *MLH1*, *MSH2* или *MSH6* [55]

ло различий в риске для тех, кто принимал аспирин время от времени, но постоянный длительный прием аспирина был связан со снижением риска развития РЯ (ОШ 0,56, 95 % ДИ 0,32–0,97) [75]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование II фазы STICs and Stones (NCT03480776) для оценки эффективности применения аспирина у женщин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* до проведения профилактической сальпингоофореэктомии.

Обсуждение

В настоящее время в рамках нескольких клинических исследований изучаются новые методы снижения риска развития РЯ для женщин с наследственными мутациями. Несмотря на эффективность в снижении риска развития РЯ, профилактическая сальпингоофореэктомия несет множество негативных последствий, включая повышенный риск инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний, деменции и остеопороза [76]. Кроме того, женщины, перенесшие овариэктомию, часто находятся в пременопаузе, а операция приводит к резкому развитию мочевого синдрома менопаузы, сексуальной дисфункции, вазомоторным симптомам и нарушениям настроения, что негативно сказывается на качестве жизни [77]. Учитывая данные о том, что этиологическим фактором серозной карциномы высокой степени злокачественности являются фимбрии фаллопиевых труб, а не яичники,

радикальная резекция брюшины малого таза может быть не единственной профилактической стратегией, особенно для пациенток с мутациями генов НРЯ.

В двух текущих клинических исследованиях изучается возможность сохранения яичников у женщин с мутациями в генах НРЯ. В исследовании *SOROCK* (NCT04251052) будет изучаться эффективность снижения риска только после сальпингэктомии и только у пациенток с мутациями генов *BRCA1*. В исследовании «Радикальная фимбриэктомия» (NCT01608074) у пациентов с мутациями генов *BRCA1/2* будет проведена лапароскопическая резекция фаллопиевой трубы и фимбрио-яичникового соединения с сохранением яичников. Предварительные данные этого исследования, представленные в 2018 г., показали, что из 121 пациента, прошедшего эту процедуру, у 1,7 % развился STIC, а у 0,8 % — инвазивная карцинома, при этом в целом профиль безопасности был благоприятным [78].

В качестве альтернативы можно провести поэтапную операцию с сальпингэктомией, а затем интервальной овариэктомией, что позволит временно сохранить функцию яичников и при этом снизить риск. Исследование *TUBA-WISP-II* (NCT04294927) направлено на изучение безопасности и эффективности такого поэтапного подхода. Оно будет изучать первичную заболеваемость серозным раком яичников высокой степени злокачественности и вторичные результаты периоперационной заболеваемости и завершения овариэктомии у женщин с *BRCA* и другими мутациями НРЯ. В исследовании участвуют женщины с *BRCA* и другими мутациями НРЯ. И наконец, исследования *PROTECTOR* (ISRCTN25173360) и *WISP* (NCT02760849) будут сосредоточены на оценке качества жизни после поэтапной сальпингофорэктомии, включая сексуальную функцию, психологическое благополучие и удовлетворенность/сожаление [79]. Предварительные данные *WISP*, представленные в 2019 г., показали, что ни у одной из пациенток не развилась карцинома, а у женщин, прошедших поэтапную процедуру, было меньше симптомов менопаузы и они меньше сожалели о своем решении, даже

по сравнению с женщинами, получавшими заместительную гормональную терапию [80].

Однако пока поэтапную сальпингофорэктомию можно выполнять только в рамках клинических исследований, поэтому на сегодняшний день «золотым стандартом» реабилитации больных с преждевременной недостаточностью яичников, в том числе и после профилактической сальпингэктомии, остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Вместе с тем данные об использовании МГТ у здоровых носителей патогенных мутаций ограничены и в основном носят ретроспективный характер. Для них МГТ может быть рекомендована в возрасте до 45 лет, далее возрастает риск РМЖ, то есть для носителей патогенных мутаций показана краткосрочная МГТ (в течение пяти — семи лет). Более длительное применение МГТ для здоровых носителей патогенных мутаций в возрасте старше 45 лет, которые ранее подверглись профилактической сальпингэктомии, может рассматриваться в каждом конкретном случае [55].

Заключение

В фимбриях труб у женщин с моноаллельными мутациями *BRCA* и других генов-супрессоров опухолевого роста наблюдаются множественные патогенные изменения, что указывает на то, что предрасположенность к злокачественным новообразованиям не зависит от потери гетерозиготности. Многочисленные исследования сосредоточены на рисках развития злокачественных опухолей, связанных с генами *BRCA1* и *BRCA2*, но повышенное внимание необходимо уделять множеству других мутаций, отличных от *BRCA*, которые тоже повышают риск развития РЯ. Так, в настоящее время предопухолевые поражения маточных труб были выявлены у носителей мутации генов *PALB2*. Генетический скрининг становится все более распространенным, и мы можем ожидать все большего увеличения выявления числа пациентов с редкими герминальными мутациями до манифестации онкологического заболевания. Определение рисков, связанных с мутациями, и профилактические мероприятия позволят более персонализированно подходить к управлению рисками развития РЯ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:284–296.
2. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A. M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240–1253.
3. Jacobs I. J., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;387:945–956.
4. Mazidimoradi A., Momenimovahed Z., Allahqoli L. et al. The global, regional and national epidemiology, incidence, mortality, and burden of ovarian cancer. *Health Sci Rep* 2022;5:e936.
5. Tothill R. W., Tinker A. V., George J. et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14:5198–5208.
6. Crum C., Ning G., Herfs M. et al. Serous cancer precursor evolution in the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2013;130:e24–e25.
7. Kurman R. J., Shih I. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918–931.
8. Piek J. M., Van Diest P. J., Zweemer R. P. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451–456.
9. Piek J. M., Verheijen R. H., Kenemans P. et al. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003;90:491.
10. Dilley S. E., Straughn J. M. Jr, Leath C. A. III. The evolution of and evidence for opportunistic salpingectomy. *Obstetrics & Gynecology* 2017;130:814–824.
11. van Lieshout L., Piek J., Verwijmeren K. et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy for ectopic pregnancy or hydrosalpinx: results of the OCASE nationwide population-based database study. *Human Reproduction* 2021;36:211–218.
12. Falconer H., Yin L., Gronberg H., Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;107:19106–136212.
13. Lessard-Anderson C. R., Handlogten K. S., Molitor R. J. et al. Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;135:423–427.
14. Madsen C., Baandrup L., Dehlendorff C., Kjær S. K. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:86–94.
15. Ryan M. Kahn, Sushmita Gordhandas, Kendra Godwin. Salpingectomy for the Primary Prevention of Ovarian Cancer. A Systematic Review. Published Online: September 6, 2023; 158;(11):1204–1211. doi:10.1001/jamasurg.2023.4164.
16. Song T., Kim M., Kim M. L. et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Müllerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:314–320.
17. Magarakis L., Idahl A., Särnqvist C., Strandell A. Efficacy and safety of sterilisation procedures to reduce the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review comparing salpingectomy with tubal ligation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2022;27:230–239.
18. Karia P. S., Joshi C. E., Visvanathan K. Uptake and predictors of opportunistic salpingectomy for ovarian cancer risk reduction in the United States. *Cancer Prevention Research* 2021;14:1101–1110.
19. Piek J. M., van Lieshout L. A., Hermens R. P. et al. The rapid adoption of opportunistic salpingectomy at the time of hysterectomy for benign gynecological disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:948–949.
20. Ntomanoglou-Schuike A., Tomasch G., Laky R. et al. Opportunistic prophylactic salpingectomy for prevention of ovarian cancer: what do national societies advise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:110–112.
21. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 620: salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–281. Reaffirmed July 2017.
22. Fang N. Z., Advaney S. P., Castañó P. M. et al. Female Permanent Contraception Trends and Updates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:773–780. doi:
23. Dilley S. E., Straughn J. M. J., Leath C. A. I. The Evolution of and Evidence for Opportunistic Salpingectomy. *Obstet. Gynecol.* 2017;130:814. doi: 10.1097/AOG.0000000000002243.
24. Wagar M., Godecker A., Landeros M. et al. Trends in Opportunistic Salpingectomy Following Vaginal Delivery. *Gynecol. Oncol.* 2021;162:S73. doi: 10.1016/S0090-8258(21)00778-2.
25. Hanley G. E., Pearce C. L., Talhouk A. et al. Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. *JAMA Netw Open.* 2022;5:0. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47343.
26. Ovarian Cancer Statistics | How Common is Ovarian Cancer. [Dec; 2023]. 2019. <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/key-statistics.html> <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>

27. staff CRC. Addressing Ovarian Cancer's Unique Challenges. American Association for Cancer Research [Dec; 2023]. 2019. <https://www.aacr.org/blog/2019/09/03/addressing-ovarian-cancers-unique-challenges/> <https://www.aacr.org/blog/2019/09/03/addressing-ovarian-cancers-unique-challenges/>
28. Norquist B. M., Harrell M. I., Brady M. F. et al. Inherited Mutations in Women with Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2:482–490. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.
29. Schoolmeester J. K., Moyer A. M., Goodenberger M. L. et al. Pathologic findings in breast, fallopian tube, and ovary specimens in non-BRCA hereditary breast and/or ovarian cancer syndromes: A study of 18 patients with deleterious germline mutations in RAD51C, BARD1, BRIP1, PALB2, MUTYH, or CHEK2. *Hum. Pathol.* 2017;70:14–26. doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.018.
30. Potapova A., Hoffman A. M., Godwin A. K. et al. Promoter hypermethylation of the PALB2 susceptibility gene in inherited and sporadic breast and ovarian cancer. *Cancer Res.* 2008;68:998–1002. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2418.
31. Pylkäs K., Erkkö H., Nikkilä J. et al. Analysis of large deletions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families. *BMC Cancer.* 2008;8:146. doi: 10.1186/1471-2407-8-146.
32. Thorstenson Y. R., Roxas A., Kroiss R. et al. Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003;63:3325–3333.
33. Loveday C., Turnbull C., Ramsay E. et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat. Genet.* 2011;43:879–882. doi: 10.1038/ng.893.
34. Yang X., Song H., Leslie G. et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated with Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *J. Natl. Cancer Inst.* 2020;112:1242–1250. doi: 10.1093/jnci/djaa030.
35. Moyer C. L., Ivanovich J., Gillespie J. L. et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80:857–867.
36. Rafnar T., Gudbjartsson D. F., Sulem P. et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat. Genet.* 2011;43:1104–1107.
37. Møller P. The Prospective Lynch Syndrome Database reports enable evidence-based personal precision health care. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2020;18:6.
38. Vang R., Shih I. M., Kurman R. J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology.* 2013;62:44–58.
39. Karst A. M., Levanon K., Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:7547–7552.
40. Piek J. M., Van Diest P. J., Zweemer R. P. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J. Pathol.* 2011;195:451–456.
41. Tone A. A., Begley H., Sharma M. et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from BRCA mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:4067–4078.
42. George S. H., Greenaway J., Milea A. et al. Identification of abrogated pathways in fallopian tube epithelium from BRCA1 mutation carriers. *J. Pathol.* 2011;225:106–117.
43. Sowamber R., Chehade R., Bitar M. et al. CCAAT/enhancer binding protein delta (C/EBPδ) demonstrates a dichotomous role in tumour initiation and promotion of epithelial carcinoma. *EBioMedicine.* 2019;44:261–274.
44. Staff S., Tolonen T., Laasanen S. L. et al. Quantitative analysis of γ-H2AX and p53 nuclear expression levels in ovarian and fallopian tube epithelium from risk-reducing salpingo-oophorectomies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2014;33:309–316.
45. Kurman R. J., Shih I. M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded. *Am. J. Pathol.* 2016;186:733–747.
46. Trabert B., Tworoger S. S., O'Brien K. M. et al. The Risk of Ovarian Cancer Increases with an Increase in the Lifetime Number of Ovulatory Cycles: An Analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium (OC3) *Cancer Res.* 2020;80:1210–1218.
47. Tone A. A., Virtanen C., Shaw P., Brown T. J. Prolonged postovulatory proinflammatory signaling in the fallopian tube epithelium may be mediated through a BRCA1/DAB2 axis. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:4334–4344.
48. Press J. Z., Wurz K., Norquist B. M. et al. Identification of a Preneoplastic Gene Expression Profile in Tubal Epithelium of BRCA1 Mutation Carriers. *Neoplasia.* 2010;12:993.
49. Bijron J. G., Van Der Groep P., Van Dorst E. B. et al. Promoter hypermethylation patterns in fallopian tube epithelium of BRCA1 and BRCA2 germ line mutation carriers. *Endocr. Relat. Cancer.* 2012;19:69–81.
50. Bartlett T. E., Chindera K., McDermott J. et al. Epigenetic reprogramming of fallopian tube fimbriae in BRCA mutation carriers defines early ovarian cancer evolution. *Nat. Commun.* 2016;7:11620.

51. Hooda J., Novak M., Salomon M. P. et al. Early Loss of Histone H2B Monoubiquitylation Alters Chromatin Accessibility and Activates Key Immune Pathways That Facilitate Progression of Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2019;79:760–772.
52. Lee J. E. A., Li N., Rowley S. M. et al. Molecular analysis of PALB2 -associated breast cancers. *J. Pathol.* 2018;245:53–60.
53. Hu Z. Y., Liu L., Xie N. et al. Germline PALB2 Mutations in Cancers and Its Distinction from Somatic PALB2 Mutations in Breast Cancers. *Front. Genet.* 2020;11:829.
54. Rush S. K., Swisher E. M., Garcia R. L. et al. Pathologic findings and clinical outcomes in women undergoing risk-reducing surgery to prevent ovarian and fallopian tube carcinoma: A large prospective single institution experience. *Gynecol. Oncol.* 2020;157:514–520.
55. NCCN Clinical practice guidelines in oncology- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate (Version 3.2025 — March 6, 2025).
56. Bono M., Fanale D., Incorvaia L. et al. Impact of deleterious variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: Looking over the hedge. *ESMO Open.* 2021;6:100235.
57. Walsh T., Casadei S., Lee M. K. et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:18032–18037.
58. 1056/NEJMoa1810858.
59. Arvai K. J., Roberts M. E., Torene R. I. et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019;17:19.
60. Ramus S. J., Song H., Dicks E., et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women with Ovarian Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:djv214.
61. Yang X., Leslie G., Doroszuk A. et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:674–685.
62. Lilyquist J., LaDuca H., Polley E. et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol. Oncol.* 2017;147:375.
63. Lu H. M., Li S., Black M. H. et al. Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol.* 2019;5:51.
64. Heikkinen K., Karppinen S. M., Soini Y. et al. Mutation screening of Mre11 complex genes: Indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *J. Med. Genet.* 2003;40:131.
65. Li W., Shao D., Li L. et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: A prospective cohort study. *J. Ovarian Res.* 2019;12:80.
66. Lai T., Kessel B., Ahn H. J., Terada K. Y. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2016;27:e41.
67. Marchetti C., De Felice F., Palaia I. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: A meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens. Health.* 2014;14:150.
68. Daly M. B., Pilarski R., Yurgelun M. B. et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2020;18:380–391.
69. Choi Y. H., Terry M. B., Daly M. B. et al. Association of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy with Breast Cancer Risk in Women with BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol.* 2021;7:585–592. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2040.
70. Stjepanovic N., Villacampa G., Nead K. T. et al. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: Maximising bias-reduction. *Eur. J. Cancer.* 2020;132:53–60.
71. Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2010;46:2275–2284.
72. Huber D., Seitz S., Kast K. et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: A systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301:875–884.
73. Schrijver L. H., Olsson H., Phillips K. A. et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses from a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2:pkv023.
74. Trabert B., Ness R. B., Lo-Ciganic W. H. et al. Aspirin, Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, and Acetaminophen Use and Risk of Invasive Epithelial Ovarian Cancer: A Pooled Analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106:djt431.
75. Baandrup L., Kjaer S. K., Olsen J. H. et al. Low-dose aspirin use and the risk of ovarian cancer in Denmark. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2015;26:787–792.

76. North American Menopause Society The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728–753.
77. Finch A., Narod S. A. Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: A review. *Maturitas*. 2011;70:261–265.
78. Leblanc E., Narducci F., Hudry D. et al. First results of a prospective national controlled study: Prophylactic Radical Fimbriectomy (NCT01608074), in women with a hereditary familial risk of breast/ovarian cancer—Tolerance and pathological findings. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:5574.
79. Gaba F., Robbani S., Singh N. et al. Preventing Ovarian Cancer through early Excision of Tubes and late Ovarian Removal (PROTECTOR): Protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2021;31:286–291.
80. Lu K. H., Nebgen D. R., Norquist B. et al. WISP: A prospective, multi-center trial of salpingectomy with delayed oophorectomy versus risk reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for hereditary ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019;154:22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Юшука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Payanidi Yulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Leading Research Associate of the Department of Research and Education of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchyuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>