

ГЛАВА XV

Медицинские аспекты ведения женщин с носительством мутации BRCA

По оценочным данным, в 2015 г. в мире диагноз РМЖ впервые был установлен у 1,6 млн женщин в США (American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015). Примечательно, что более чем 86 000 пациенток с впервые выявленным РМЖ – женщины в возрасте до 45 лет. В большинстве случаев возникновение РМЖ считается результатом «невезения», т. е. возникновения случайных мутаций в ходе репликации ДНК нормальной стволовой клетки (Tomasetti et al., 2015), в то время как «истинные» наследственные мутации являются причиной возникновения РМЖ в 5–10% случаев. Таким образом, число случаев РМЖ, связанных с наследственными мутациями, может казаться малым, однако их клиническое значение велико. Онкологические заболевания у пациентов с наследственными синдромами, как правило, возникают в более молодом возрасте, и большинство наследственных синдромов ассоциированы с риском более чем одного вида рака (American Cancer Society. Family Cancer Syndromes, 2016).

Примерно 20% пациенток с наследственным РМЖ и/или раком яичников являются носителями патогенной мутации в одном из генов предрасположенности, известных как BRCA1 и BRCA2 (American Cancer Society. Family Cancer Syndromes., 2016; Couch et al., 2014). Мутации в генах BRCA1/2 наследуются по аутосомно-доминантному типу. В семьях с носительством мутации обычно присутствуют несколько женщин с РМЖ и, возможно, с раком яичников, а также мужчин с РМЖ и раком предстательной железы. Также эти мутации предрасполагают к развитию других онкологических заболеваний: рака фаллопиевой трубы, первичной перитонеальной карциномы, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и опухолей других локализаций. Хотя существует множество вопросов о лечении пациенток с РМЖ и с носительством

мутации BRCA, следует отдельно рассмотреть ведение пациенток с носительством мутации, у которых не был диагностирован РМЖ.

Для носителей мутации BRCA1 кумулятивные риски развития РМЖ к возрасту 70 лет варьируют от 40% до 85%, а риски рака яичников – от 10% до 59%. Для носителей мутации BRCA2 кумулятивный риск развития РМЖ колеблется от 45% до 57%, а риски развития РЯ варьируют от 11% до 18% (Antoniou et al., 2003; Chen et al., 2007; Mavaddat et al., 2013). В связи с данными рисками National Comprehensive Cancer Network (NCCN) разработала рекомендации по снижению рисков для женщин с носительством мутаций BRCA (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015). Эти рекомендации включают проведение самообследования начиная с возраста 18 лет, ежегодное обследование или обследование 1 раз в 2 года начиная с возраста 25 лет. Скрининг при помощи МРТ инициируется с возраста 25 лет. Целесообразность более раннего начала обследования при помощи МРТ должна быть рассмотрена при наличии членов семьи, которым диагноз РМЖ был установлен в возрасте до 25 лет. Ежегодная маммография и МРТ должны выполняться с 30 лет. Профилактическая мастэктомия должна быть предложена всем пациенткам с носительством мутации, т. к. она позволяет добиться снижения риска возникновения РМЖ на 90%, однако исследования, в которых было бы продемонстрировано улучшение показателей общей выживаемости или выживаемости по заболеванию (РМЖ-специфической выживаемости), отсутствуют. Напротив, профилактическая билатеральная сальпингоовариэктомия, выполняемая в возрасте с 35 до 40 лет или в любом возрасте после реализации детородного потенциала, ассоциирована со снижением риска РМЖ, а также снижает общую смертность, смертность

от рака яичников и от РМЖ (Domchek et al., 2010). Профилактическая билатеральная сальпинго-ооариэктомия приводит к 80% снижению риска развития рака яичников, рака фаллопиевых труб и первичного перитонеального рака. Предметом интереса и изучения недавно стала возможность выполнения только сальпингэктомии, поскольку похоже, что некоторые случаи рака яичников развиваются в действительности из фаллопиевых труб. Однако подобный подход пока не может быть реализован вне рамок клинического исследования. Гистерэктомия не рекомендуется на рутинной основе, т. к. абсолютные риски развития рака эндометрия низки, и потенциальная польза от процедуры не превышает рисков, ассоциированных с хирургическим вмешательством. Для женщин, не желающих подвергаться профилактической сальпинго-оофорэктомии, предлагаются скрининг с применением трансвагинального УЗИ органов малого таза и определение уровня онкомаркера СА-125 1 раз в полгода начиная с возраста 30 лет. Однако следует отметить, что нет данных, подтверждающих эффективность подобного подхода.

Рекомендации NCCN были выработаны на основании наиболее точных доказательных данных, имеющихся на сегодняшний день. Однако, осуществляя ведение пациенток с носительством патогенных мутаций BRCA, основной сложностью является то, что врач пытается помочь конкретной пациентке на основании данных, основанных на изучении популяций пациентов. Как и при большинстве аутосомно-доминантных мутаций, пенетрантность мутации гена BRCA не 100%. Вероятность возникновения заболевания у носителей действительно высока, однако нельзя сбрасывать со счетов ущерб здоровью, наносимый процедурами наблюдения и/или профилактическими мероприятиями. Более того, реализация превентивных стратегий не приводит к полному устранению риска развития рака. Принятие решений о реализации профилактических методик может оказывать вдохновляющее воздействие, как написала в статье в журнале *The New York Times* Анджелина Джולי (Jolie A., 2016). Тем не менее эти решения могут иметь обратное действие, особенно когда речь идет о том, что «неправильное

решение» может оказать драматическое влияние на всю дальнейшую жизнь.

К сожалению, знания о носительстве мутации BRCA и наличие рекомендаций NCCN не приводят к тому, что индивид будет планировать свою жизнь в соответствии с этими рекомендациями. В «идеальном мире» каждая женщина с носительством мутации BRCA должна была бы реализовать свой детородный потенциал к возрасту 35 лет. Действительно, более ранний возраст деторождения и грудное вскармливание оказывают протективное действие в отношении развития РМЖ и рака яичников. В «идеальном мире» также не должны были бы существовать последствия от выполнения мастэктомии и ранней индуцированной менопаузы. Однако реальная ситуация для многих сильно отличается от этих измышлений. В странах с высоким уровнем жизни средний возраст первого деторождения поднимается [Finer et al., 2014], и многие женщины не заводят семью до 35 лет. Хирургическое лечение и индуцированная менопауза вызывают осложнения, способные существенно нарушить качество жизни. В ретроспективном исследовании, проведенном в Калифорнии, были изучены 305 пациенток с носительством мутации BRCA в период с 1995 по 2012 г. Исследование продемонстрировало, что реализация вариантов, предлагаемых рекомендациями NCCN для женщин с носительством мутации, в ряде случаев невозможна. Средний период наблюдения в исследовании составил 41 мес. Средний период от выявления мутации до проведения профилактического хирургического вмешательства составил 6 мес. 74% пациенток согласились пройти профилактическую сальпинго-оофорэктомию, 44% – профилактическую мастэктомию. Среди пациенток, выбравших наблюдение, приверженность участию в исследовании в первый год составляла 45%, но снижалась до 10% через 3 года и до 2% через 5 лет [Garcia et al., 2014]. Решения о проведении профилактических операций осложняются беспокойством о внешности, сексуальности, возможности реализации репродуктивных функций и отношений. Ретроспективное исследование, проведенное Stukey et al. (2010), продемонстрировало, что эти решения среди носителей мутации принимаются не только на основании данных о рисках рака, вопреки ожиданиям. Девяноста

женщинам, являвшимся носителями мутации BRCA, было предложено проведение профилактического хирургического вмешательства. 51% пациенток согласились подвергнуться хирургическому вмешательству. У 85% была проведена билатеральная сальпинго-оофорэктомия, у 28% – мастэктомия. Женщины, выбравшие профилактическую хирургию, чаще всего имели детей, состояли в браке, имели работу и РМЖ в анамнезе. Это указывает на то, что те пациентки, которые не согласились на профилактическую операцию, больше заинтересованы в реализации репродуктивных возможностей в будущем. Носители мутации BRCA2 чаще, чем носители мутации BRCA1, были заинтересованы в хирургическом лечении. При этом если принять предотвращение развития рака как единственный фактор при принятии решения о профилактическом лечении, то именно носители мутации BRCA1 должны были бы в первую очередь соглашаться на вмешательство.

Hoskins et al. (2008) описали 11 случаев незамужних женщин в возрасте от 26 до 35 лет с носительством мутации BRCA. Эти женщины испытывали трудности, связанные с восприятием собственной желанности, и демонстрировали обеспокоенность возможной реакцией партнера на информацию о носительстве мутации. Еще одно исследование, проведенное в Интернете с участием 44 женщин с носительством мутации BRCA, включило 13 незамужних женщин. Все они проявляли беспокойство относительно того, как и когда следует раскрывать информацию о носительстве мутации будущим партнерам. Большинство из них выражали желание поскорее обзавестись потомством [Hamilton et al., 2012].

При учете данных о существенной тревоге носителей мутации BRCA, связанной с влиянием носительства генетической аномалии на их взаимоотношения с мужчинами, следует отметить, что имеется очень мало данных, касающихся отношения мужчин к факту носительства мутации их партнершами. Недавно проведено исследование реакции 25 мужчин в ответ на информацию о носительстве мутации женщиной в их паре [Maier et al., 2015]: 20 из них были женаты или обручены на момент проведения исследования, а 19 состояли в отношениях более 5 лет. Девять участников

сообщили о последовавших изменениях в интимных отношениях, а двое – об изменениях в их степени влечения. Почти все участники исследования отметили изменения на коммуникативном уровне, изменение тематики общения и большее количество разговоров о будущем. Примечательно, что из 14 мужчин, чьи партнерши не подвергались профилактической мастэктомии, 5 указали на снижение уровня влечения в отношении партнерши, а из 11 мужчин, чьи партнерши подверглись профилактической мастэктомии, все указали, что испытывают ту же степень влечения, что и до хирургического вмешательства. Однако результаты данного исследования сложно распространять на общую популяцию, т. к. на момент проведения исследования все эти мужчины состояли в длительных отношениях со своими партнершами.

В целом возможности в репродуктивной сфере существенно выросли за последние несколько лет, и это также может оказывать влияние на носителей мутации BRCA. Для женщин, не готовых в настоящий момент стать матерями, существует возможность криоконсервации ооцитов или эмбрионов с их последующим использованием в реализации процедур ЭКО. Сама технология криопрезервации стала доступна с 1980-х гг., однако за последние несколько лет с развитием технологии удалось добиться значительного улучшения результатов. Для пар с установленным диагнозом «бесплодие» и возрастом женщины менее 35 лет частота наступления беременности в результате первого же цикла ЭКО достигает 50% (SART CORS. Clinic Summary Report, 2013). Для пар с неизвестным уровнем фертильности и желанием осуществить криоконсервацию цифр, конечно, нет, но предположительно степень успешности должна быть такой же, если не выше. Для женщин, не имеющих партнера, не желающих пользоваться донорством спермы, и для женщин, желающих сохранить полную автономность в реализации своего репродуктивного потенциала, существует возможность криоконсервации ооцитов. Исторически криоконсервация ооцитов являлась более сложной процедурой. И хотя заморозка эмбрионов остается «золотым стандартом», в скором времени криоконсервация ооцитов по частоте успешности приблизится к показателям

криоконсервации эмбрионов (SART CORS. Clinic Summary Report, 2013).

Хотя криоконсервация ооцитов и эмбрионов дает многие возможности, ЭКО является дорогостоящей, сложной и занимающей длительное время технологией. Реализация процедуры подразумевает риски, такие как: формирование геморрагических кист, перекрут яичника, синдром гиперстимуляции яичников, тромбоз, инфекции, нежелательные реакции на препараты и риски, связанные с хирургическим вмешательством при заборе ооцитов. По этим причинам методика не всегда доступна и не всегда применима. В целом ЭКО не ассоциировано с повышением риска развития РМЖ и рака яичников [Rizzuto et al., 2013; Sergentanis et al., 2014; Gennari et al., 2015; Kessous et al., 2015] как в общей популяции, так и среди носителей мутации BRCA [Gronwald et al., 2015; Perri et al., 2015]. Данные по общей популяции достаточно убедительны, т. к. процедуры ВРТ доступны уже на протяжении длительного времени, и ЭКО подверглось уже очень большое количество людей. Для носителей же мутаций BRCA данные не столь объемны и выводы не столь определены. Одним из наиболее сложных вопросов, с которыми встречаются женщины – носители мутации BRCA, является возможность удаления мутации у будущих потомков. Предимплантационная генетическая диагностика (PGD) – процедура, при которой отдельные клетки эмбриона удаляются, и производится анализ на носительство генетических заболеваний или аномалий, приводящих к развитию заболевания (например, муковисцидоз, болезнь Гентингтона или мутация BRCA). PGD реализуется только при ЭКО. Эмбрионы дорастиваются до возраста 3–5 дней, когда развивается достаточное количество клеток для проведения биопсии. Эмбрионы без генетической аномалии (примерно 50%) могут быть отобраны для трансфера в матку, где может произойти имплантация и будет нормально развиваться беременность. Эмбрионы с генетической аномалией, как правило, не подвергаются трансферу и могут быть уничтожены по желанию пары.

Методика PGD является объектом ряда социальных и этических дебатов. Недавнее крупное исследование показало, что 70% респондентов поддерживают использование PGD для выявления заболеваний,

приводящих к ранней летальности или вызывающих инвалидность (например, муковисцидоз). Однако лишь 48% поддерживали использование скрининга эмбрионов для выявления заболеваний, которые разовьются во взрослой жизни (например, рак при носительстве BRCA, болезнь Гентингтона) [Winkelman et al., 2015]. Другое исследование оценивало отношение к процедурам PGD среди женщин с носительством мутации BRCA и/или наследственными синдромами, ассоциированными с высокими рисками рака. Из 52 респондентов 75% полагали, что PGD является приемлемым вариантом для случаев с BRCA-мутацией [Menon et al., 2007]. Однако примечательно, что среди тех респондентов, которые уже состоялись в семейной жизни, лишь 37,5% использовали бы эту возможность для себя, а из тех, у кого еще не было детей, лишь 14% сообщили, что рассмотрят возможность применения PGD. 35% респондентов сообщили, что они обеспокоены применением PGD, т. к. полагают, что возможности скрининга и превентивные стратегии улучшатся со временем.

Возможность применения для носителей мутации BRCA гормональных методов контрацепции или любых других видов гормонального лечения также остается открытым вопросом. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК, содержащие эстроген и прогестин или только прогестин) являются наиболее распространенным способом обратимой контрацепции во всем мире (United Nations. Population Facts, 2016). Очень крупное когортное исследование показало, что применение КОК не ассоциировано с повышением риска рака, а женщины, принимающие КОК, имеют снижение риска рака яичников, рака эндометрия и колоректального рака [Hannaforde et al., 2007]. Тем не менее использование КОК также было связано с тенденцией к повышению риска РМЖ, однако результаты носят противоречивый характер [Hankinson et al., 1997; Marchbanks et al., 2002; Vessey et al., 2013; McLaughlin et al., 2007]. Литературные данные по использованию КОК при носительстве BRCA указывают на аналогичные показатели [McLaughlin et al., 2007; Iodice et al., 2010]. Поэтому выбор в пользу применения КОК должен быть индивидуализированным, следует полагаться не только и не столько на статус

мутации BRCA, сколько на прочие аспекты общего здоровья и репродуктивные цели.

Менопауза, возникающая после хирургического вмешательства, характеризуется более резким падением уровня гормонов, продуцируемых яичниками, нежели при постепенном снижении, происходящем при естественной менопаузе. В дополнение к этому при реализации рекомендаций NCCN у носителей мутации BRCA и выполнении профилактической сальпинго-оофорэктомии менопауза наступает существенно раньше, чем в естественных условиях. Поэтому симптомы менопаузы, эффекты гормональных изменений и их лечение должны обсуждаться с женщинами до проведения хирургического лечения. Менопауза ассоциирована с приливами, нарушениями сна и изменениями настроения. Женщины часто отмечают снижение либидо и удовлетворения от полового контакта, проявление вагинальной сухости, затрудняющей реализацию полового акта. Ранняя менопауза также драматически влияет на состояние костной и сердечно-сосудистой системы [Mercuro et al., 2004; Lobo et al., 2007].

Существует ряд медикаментозных и альтернативных лечебных методик, направленных на облегчение эффектов менопаузы. Наиболее эффективным подходом является использование заместительной гормонотерапии (ЗГТ) с применением эстрогена. Использование ЗГТ у женщин с носительством мутации BRCA является противоречивым моментом. На сегодняшний день в большинстве исследований не было продемонстрировано повышение риска РМЖ у пациенток после профилактической сальпинго-оофорэктомии при применении ими ЗГТ [Madalinska et al., 2005; Kotsopoulos et al., 2016]. Женщины, применяющие ЗГТ, отмечают снижение дискомфорта при половом акте и в целом более высокое качество жизни, чем те, кто не использует ЗГТ [Johansen et al., 2016]. Однако в связи с отсутствием долгосрочных рандомизированных исследований, отсутствием рандомизации и различий в применявшемся лечении по-прежнему сложно консультировать пациенток по вопросу о применении ЗГТ. Каждая женщина с сохраненной маткой должна быть проинформирована о необходимости использования прогестина для защиты эндометрия. На основании

ранее полученных данных это может повышать риск РМЖ [Chlebowski et al., 2003; Chlebowski et al., 2013], но как это влияет на носителей мутации BRCA, неизвестно.

В недавно опубликованной статье о своем статусе носительства мутации BRCA и принятых медицинских решениях Анджелина Джоли пишет: «Жизнь ставит нас перед массой сложных ситуаций, но мы не должны бояться тех из них, которые можем контролировать» [Jolie A., 2016]. В этой статье Джоли много говорит о своей семье, своем партнере и своих детях, повлиявших на принятие ею решений. О процедуре PGD она ничего не упоминает, поэтому мы не можем знать ее отношение к данному вопросу. Кроме того, надо иметь в виду, что Джоли имеет широкий доступ ко всем возможным медицинским процедурам и возможность полноценного выбора лечебных модальностей. Для многих женщин жизненные обстоятельства затрудняют принятие таких решений. Принятие решения может давать силу, равно как и вызывать стресс и тревогу. К счастью, большинство исследований показывает, что женщины, подвергшиеся профилактическому хирургическому лечению, удовлетворены своим выбором [Borreani et al., 2013; Finch et al., 2011]. К сожалению, очень малое количество исследований направлено на то, чтобы определить удовлетворенность женщин отказом от профилактического лечения и их отношение к этому на продолжительном отрезке времени. Большой объем дополнительной работы необходимо проделать на пути преодоления проблем пациентов и медицинского сообщества в решении столь сложных вопросов. Даже при наличии убедительных данных принятие решений может являться крайне сложным моментом, а при отсутствии этих данных – тем более.

Литература

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures 2015. Accessed November 12, 2015.
2. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015, 347: 78-81.

3. American Cancer Society. Family Cancer Syndromes. www.cancer.org/cancer/cancercauses/geneticsandcancer/heredity-and-cancer. Accessed January 8, 2016.
4. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*, 2014, 343: 1466-1470.
5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003, 72: 1117-1130.
6. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1329-1333.
7. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 812-822.
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment. Version 2. 2015. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed January 8, 2016.
9. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 2010, 304: 967-975.
10. Jolie A. My Medical Choice. www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html. Accessed February 6, 2016.
11. Finer LB, Philbin JM. Trends in ages at key reproductive transitions in the United States, 1951-2010. *Womens Health Issues*, 2014, 24: e271-e279.
12. Garcia C, Wendt J, Lyon L et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*, 2014, 132: 428-433.
13. Stuckey A, Dizon D, Scalia Wilbur J et al. Clinical characteristics and choices regarding risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69: 270-273.
14. Hoskins LM, Roy K, Peters JA et al. Disclosure of positive BRCA1/2-mutation status in young couples: the journey from uncertainty to bonding through partner support. *Fam Syst Health*, 2008, 26: 296-316.
15. Hamilton R. Being young, female, and BRCA positive. *Am J Nurs*, 2012, 112: 26-31, quiz 46, 32.
16. Mauer C, Spencer S, Dungan J et al. Exploration of male attitudes on partnerships and sexuality with female BRCA1/2 mutation carriers. *J Genet Couns*. Epub 2015 Aug 8.
17. SART CORS. Clinic Summary Report 2013. www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0. Accessed January 21, 2016.
18. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8: CD008215.
19. Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014, 20: 106-123.
20. Gennari A, Costa M, Puntoni M et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150: 405-413.
21. Zhao J, Li Y, Zhang Q et al. Does ovarian stimulation for IVF increase gynaecological cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31: 20-29.
22. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142: 287-293.
23. Gronwald J, Glass K, Rosen B et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. Epub 2015 Dec 14.
24. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*, 2015, 103: 1305-1312.
25. Winkelman WD, Missmer SA, Myers D et al. Public perspectives on the use of preimplantation genetic diagnosis. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32: 665-675.
26. Menon U, Harper J, Sharma A et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod*, 2007, 22: 1573-1577.
27. United Nations. Population Facts. www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/popfacts/popfacts_2013-9.pdf. Accessed January 14, 2016.

- 28.** Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*, 2007, 335: 651.
- 29.** Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med*, 1986, 315: 405-411.
- 30.** Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*, 1997, 8: 65-72.
- 31.** Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346: 2025-2032.
- 32.** Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*, 2013, 88: 678-683.
- 33.** McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 26-34.
- 34.** 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.
- 35.** Mercurio G, Zoncu S, Saiu F et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas*, 2004, 47: 131-138.
- 36.** Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause*, 2007, 14: 562-566.
- 37.** Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 23: 6890-6898.
- 38.** Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155: 365-373.
- 39.** Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol*, 2016, 140: 101-106.
- 40.** Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003, 289: 3243-3253.
- 41.** Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 296-305.
- 42.** Borreani C, Manoukian S, Bianchi E et al. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Genet*, 2014, 85: 7-15.
- 43.** Finch A, Narod SA. Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: a review. *Maturitas*, 2011, 70: 261-265.