

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



MEDICĪNAS FAKULTĀTE
SPECIALITĀTE – INTERNĀ MEDICĪNA

AIGA STĀKA

AIZKUŅĢA DZIEDZERA VĒŽA RISKĀ FAKTORU
UN PĀRMANTOTO GĒNU MUTĀCIJU ANALĪZE

*Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā
grāda iegūšanai internajā medicīnā*

RĪGA, 2007

Zinātniskā darba norises vietas:

Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Zinātniskā darba vadītājs:

Dr. med. Aldis Puķītis, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docents

Recenzenti:

1. Prof. Valdis Pīrāgs, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes profesors,
Latvijas Genoma projekta medicīniskais vadītājs
2. Prof. Dr. habil. med. Anatolijs Danilāns, Rīgas Stradiņa universitātes profesors
3. Prof. Dr. habil. med. Juris Bērziņš, Latvijas Universitātes, Medicīnas fakultātes
profesors

Zinātniskais darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda finansiālu atbalstu



DARBA ANOTĀCIJA

Ar aizkuņģa dziedzera vēzi pasaulē katru gadu saslimst aptuveni 227 000 cilvēku. Aizkuņģa dziedzera vēzis veido tikai 3% audzēju, taču tas ir 8. vietā pasaulē onkoloģiskās mirstības ziņā (~220 000 nāves gadījumu katru gadu), ASV – 4. vietā un Rietumu valstīs – 5. vietā audzēju mirstības dēļ. Gastrointestinālo audzēju grupā pēc saslimstības aizkuņģa dziedzera vēzis ir trešajā vietā. Šis vēža veids ir viens no “agresīvākajiem.” To ir grūti agrīni diagnosticēt. Audzējs ātri progresē, tam raksturīga slikta prognoze, agrīna mirstība. Pēc statistikas datiem, saslimstība ir proporcionāla mirstībai (*M/I mortality/incidence* indekss ir 98%), un piecu gadu dzīvildze ir mazāka par 5% pat radikāli operētiem slimniekiem, vidēji – 5 – 6 mēneši III un IV stadijas gadījumā. Pie tam šis audzējs ir rezistents pret staru terapiju un ķīmijterapiju. Slimības sliktā prognoze saistīta gan ar agresīvo slimības gaitu, gan vēlīno diagnostiku, gan arī ar skrīninga kritēriju trūkumu riska grupas atlasei. Noskaidroti daži riska faktori, no kuriem svarīgākie ir slimnieka vecums (parasti > 60 gadu), ilgstoša smēķēšana un mazākā mērā hronisks pankreatīts anamnēzē. Pēdējos gados veikti daudzi aizkuņģa dziedzera karcinogēzes mehānisma izpētes pētījumi, lai apzinātu augsta riska personas, izstrādātu skrīninga un agrīnas diagnostikas metodes, atrastu vainīgos gēnus, veiktu genoterapiju. Pierādīta aizkuņģa dziedzera vēža pārmantojamība dažās ģimenēs, tāpēc šo slimnieku asinsradiniekiem ir paaugstināts risks saslimt ar šo vēzi. ASV statistika rāda, ka aizkuņģa dziedzera vēzis tiek pārmantots apmēram 5 – 10% gadījumu, turpretim Eiropas valstu statistika liecina, ka tas notiek tikai 1 – 2% gadījumos.

Šis ir retrospektīvs gadījumu kontroles pētījums (kopējais dalībnieku skaits 376), lai precizētu iespējamus aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoros (smēķēšana, ģimenes onkoanamnēze, alerģija), arī pārmantotās gēnu mutācijas (BRCA1, BRCA2, ARLTS1, CDNK2A, STK11 gēnā) Latvijas aizkuņģa dziedzera vēža pacientiem, lai izstrādājot skrīninga vadlīnijas, varētu veikt gan agrīnāku diagnostiku riska grupu personām, gan mazināt t.s. ietekmējamus riska faktoros (piemēram, smēķēšanas atmešana riska grupas personām).

Pētījuma rezultāti liecina, ka aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru statistiski ticama atšķirība tika iegūta par smēķēšanai (OR 1,85, 95% TI 1,19 – 2,9, $p=0,006$), turklāt tā bija izteikta tikai vīriešiem, pašreizējiem smēķētājiem ar ilgu smēķēšanas stāžu (>20 - 39 pac/gadi – $p=0,04$; 40 paciņu gadi – $p=0,01$). Alerģijai bija protektīva ietekme uz vēža risku (OR 0,51, 95% TI 0,3 – 0,88, $p=0,017$), turklāt tikai atopiskai alerģijai (OR 0,1, 95% TI 0,03 – 0,44, $p=0,002$) un tikai sievietēm. Pozitīvai ģimenes onkoanamnēzei risku pastiprinošs efekts netika novērots ($p=0,42$), taču, sīkāk analizējot audzēju skaitu ģimenes anamnēzē, risks pieauga, taču statistiski ticamu vērtību nerasniedza (ja viens audzējs – $p=0,9$, ja trīs audzēji – $p=0,25$). Tāpat risks

pieauga, ja kombinējās divi faktori – smēķēšana un pozitīva ģimenes onkoanamnēze (OR 2,07, 95% TI 0,97 – 4,41, p=0,06).

Analizējot aizkuņģa dziedzera vēža pārmantotās gēnu mutācijas, statistiski ticami rezultāti tika iegūti par BRCA1 mutāciju (5328insC un 4154delA) – OR 6,68, 95% TI 4,12–10,79, p=0,001). ARLTS1 gēna mutācijas – Trp149Stop alēli biežāk sastapa aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (OR 3,9, 95% TI 0,86 – 17,87, p=0,078), taču statistiski ticamu atšķirību nerasniedza. ARLTS1 gēna polimorfisma variants Cys148Arg biežāk tika konstatēts kontroles grupā, tādēļ šī mutācija nerada vēža papildus risku, bet, iespējams, tai ir pat protektīvs efekts uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (OR 0,43, 95% TI 0,26 – 0,70, p=0,001). Taču precīzākas mutāciju riska (vai protekcijas mehānisma) izvērtēšanai būtu nepieciešams vairāk slimnieku.

Pārmantotais aizkuņģa dziedzera vēzis nav bieži sastopams (2,6% mūsu pētījuma slimnieku). BRCA2 gēna sekvencēšana uz patogēniskām mutācijām vienai slimniecei tika veikta pilnā apjomā, pārējiem trim sirdzējiem daļēji (arī 11. eksonā jeb „karstajā apvidū”), taču pārmaiņas netika konstatētas. Jāpiebilst, ka šie rezultāti nav nekas neparasts, jo 1) BRCA2 gēna mutācija Latvijā nav bieži izplatīta; 2) pārmantota aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā BRCA2 gēna mutācija, vērtējot izmeklējamu kopu citos pētījumos, sastopama 0 – 20%.

Pieņemtie saīsinājumi

EGF – epidermālais augšanas faktors (*epidermal growth factor*)

VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (*vascular endothelial growth factor*)

MMP – matricas metālproteināzes (*matrix metalloproteinases*)

TGF – β , transformējošais augšanas faktors – β (*transforming growth factor – β*)

PanIN – aizkuņģa dziedzera intraepiteliāla neoplāzija (*pancreatic intraepithelial neoplasia*)

CEACAM6 – karcinoembrionālā antigēna šūnu adhēzijas molekula 6 (*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*)

ES - Eiropas Savienība (*European Union*)

RR – relatīvais risks (*relative risk*)

95% TI – 95% ticamības intervāls (*95% confidence interval*)

OR – izredžu attiecība (*odds ratio*)

SD – standartnovirze (*standard deviation*)

EUROPAC – Eiropas pārmantoto aizkuņģa dziedzera slimību reģistrs (*European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases*)

FAMMM – ģimenes netipiskā multiplā mola melanoma (*familial atypical multiple mole melanoma*)

HNPCC – pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*)

FPC – ģimenes (pārmantotais) aizkuņģa dziedzera vēzis (*familial pancreatic cancer*)

Promocijas darbā izmantoto tabulu un attēlu saraksts

Numurs	Tabulas, attēla nosaukums	Lp p.
1.1. tabula	Ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža kritēriji <i>Criteria of familial pancreatic cancer</i>	30
3.1. tabula	Diagnostisko izmeklējumu biežums (%) aizkuņģa dziedzera vēža diagnostikā <i>Frequency of diagnostic procedures (%) in diagnostics of pancreatic cancer</i>	40
4.1.1. tabula	Slimnieku un kontroles grupas raksturojums <i>Characteristics of patients and control group</i>	45
4.1.2. tabula	Riska faktoru statistiskā analīze <i>Statistical analysis of risk factors</i>	46
4.1.3. tabula	Aizkuņģa dziedzera vēža risks atkarā no smēķēšanas stāža un izsmēķēto paciņu daudzuma <i>Risk of pancreatic cancer according to cigarette smoking status and number of pack-years of smoking</i>	47
4.1.4. tabula	Slimnieku un konroles grupas vidējais vecums atkarā no smēķēšanas statusa <i>Mean age of patients and control group according to smoking status</i>	48
4.1.5. tabula	Ģimenes onkoanamnēzes audzēju raksturojums <i>Characterisation of family history cancers</i>	49
4.1.6. tabula	Smēķēšanas un onkoanamnēzes kopējais risks <i>Total risk of smoking and family history of cancers</i>	50
4.1.7. tabula	Riska faktoru analīze pēc dzimuma (sievietes) <i>Risk factor analysis according to sex (female)</i>	51
4.1.8. tabula	Riska faktoru analīze pēc dzimuma (vīrieši) <i>Risk factor analysis according to sex (male)</i>	52
4.1.9. tabula	Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku riska faktoru analīze pēc vecumgrupām <i>Pancreatic cancer patients risk factor analysis according to age distribution</i>	53
4.1.10. tabula	Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku riska faktoru analīze pēc dzimuma	54

	<i>Risk factor analysis of pancreatic cancer patients according to sex</i>	
4.1.11. tabula	Vēža riska izvērtēšanas kritēriji <i>Risk classification criteria for cancer patients</i>	55
4.2.1. tabula	Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku raksturojums, kuriem noteiktas mutācijas <i>Characteristics of pancreatic cancer patients included in the study</i>	57
4.2.2. tabula	Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku un kontroles grupas dalībnieku gēnu mutāciju rezultāti <i>Results of genetic analyses of DNA from blood specimens of cancer patients and control subjects</i>	58
4.2.3. tabula	ARLTS1 gēna variantu alēļu biežums <i>Frequency of ARLTS1 gene alleles</i>	60
4.2.4. tabula	BRCA1 un G446/Trp149Stop mutāciju nēsātāju raksturojums <i>Characteristics of mutation carriers (ARLTS1 – G446A/Trp149Stop and BRCA1)</i>	61
4.1.1. attēls	Pacientu un kontroles grupas salīdzinājums atkarībā no smēķēšanas statusa <i>Comparison of patients and control group according to smoking status</i>	47
4.1.2. attēls	Slimnieku un kontroles grupas dalībnieku vidējā vecuma salīdzinājums atkarā no smēķēšanas statusa <i>Mean age of patients and control group according to smoking status</i>	48
4.1.3. attēls	Slimnieku iedalījums pēc vecuma <i>Patients distribution according to age</i>	53
4.1.4. attēls	Vēža riska grupu iedalījums <i>Distribution of patients in risk groups</i>	56
4.2.1. attēls	BRCA1 gēna mutācija 5382insC slimniekam (Nr. 9) ar aizkuņģa dziedzera vēzi (SSCP un DNS sekvencēšana ar atgriezenisko praimeru) <i>BRCA1 gene mutation 5382insC in patient (No. 9) with pancreatic cancer (SSCP and DNA sequencing with reverse primer)</i>	59
4.3.1.-4.3.4 attēli	Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža ciltskoki (Nr. 1 – 4) <i>Genealogic trees of familial pancreatic cancer (Nr. 1 – 4)</i>	62 – 65

SATURS

1.Ievads.....	10
1.1. Epidemioloģija.....	10
1.2. Aizkuņģa dziedzera vēža klasifikācija, patoģenēze.....	11
1.3. Riska faktori. Smēķēšana.....	16
1.4. Diēta.....	18
1.5. Cukura diabēts.....	20
1.6. Adipozitāte.....	22
1.7. Hronisks pankreatīts.....	22
1.8. Alerģija.....	24
1.9. Aspirīna lietošana.....	25
1.10. Kadmija iedarbība.....	26
1.11. Gēnu mutācijas. Sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža mutāciju iedalījums.....	26
1.12. Aizkuņģa dziedzera vēža pārmantotās formas. Ģimenes iedzimtais aizkuņģa dziedzera vēzis.....	30
1.13. Pārmantotais pankreatīts.....	32
1.14. Cistiskā fibroze.....	32
1.15. Ģimenes netipiskā multiplā mola melanoma.....	33
1.16. Pēca-Jēghersa sindroms.....	34
1.17. Ģimenes pārmantotais krūts un olnīcu vēzis.....	34
1.18. Pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis.....	36
2. Darba mērķis, posmi un uzdevumi.....	37
3. Slimnieki un izmantotās metodes.....	39
4. Rezultāti.....	45
4.1. Riska faktoru analīze.....	45
4.2. Pārmantoto gēnu mutāciju analīze aizkuņģa dziedzera vēža pacientiem	57
4.3. Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža pacientu ciltskoka un gēnu mutāciju analīze.....	62
5. Diskusija.....	66
5.1. Smēķēšana un aizkuņģa dziedzera vēža risks.....	66
5.2. Alerģija un aizkuņģa dziedzera vēža risks.....	67
5.3. Ģimenes onkoanamnēze un aizkuņģa dziedzera vēža risks.....	69
5.4. BRCA2 mutācija aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā.....	72
5.5. BRCA1 mutācija aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā.....	74
5.6. ARLTS1 mutācija aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā.....	78
5.7. CDKN2A un STK11 mutācija aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā.....	79

6. Secinājumi	81
7. Praktiski ieteikumi	82
8. Pielikumi	83
8.1. Ētikas komisijas atļauja.....	83
8.2. Slimnieku piekrišanas formas (latviešu un krievu valodā).....	85
8.3. Anketa „Aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtība un riska faktori”.....	87
9. Literatūras atsauces	95

IEVADS

Epidemioloģija

Aizkuņģa dziedzera vēzis ir viens no nedaudziem audzējiem, kura mirstība sasniedz 100%. Aprakstīti daži kazuistiski gadījumi, kad aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki sasniedz nozīmīgu dzīvildzi, taču tie drīzāk būtu vērtējami kritiski, ar iespējamu diagnostikas kļūdu. Nenoliedzami, sakarā ar labāku diagnostiku – jaunākās paaudzes trīsfāzu spirāles datortomogrāfiju ar ultraplāniem (1–2 mm) griezumiem, kā arī endoskopisku ultrasonogrāfiju, kas ļauj iegūt biopsijas materiālu no aizdomīgām vietām, arī aizkuņģa dziedzera vēzis tiek diagnosticēts agrīnākā stadijā (37, 38, 40 – 43). Jāpiebilst, ka tieši audzēja lielumam diagnostikas brīdī ir izšķirīga nozīme. Japānā septiņiem slimniekiem 100% piecu gadu dzīvildze tika sasniegta, ja audzējs diagnostikas brīdī bija < 1 cm, proti, lokalizējās pie intraduktālā epitēlija, bez parenhīmas, asinsvadu, perineirālas un limfvadu iesaistes (t.s. *carcinoma in situ*). Dzīvildze krasi mazinājās, ja audzējs diagnostikas brīdī bija > 1 cm (39). Parasti gan audzējs tiek diagnosticēts, ja tā diametrs pārsniedz 2 cm diametrā, proti, T2 stadijā, padarot problemātisku audzēja radikālu operāciju ar R0 rezekcijas līniju.

Ar aizkuņģa dziedzera vēzi pasaulē katru gadu saslimst aptuveni 227 000 cilvēku (9). Pēc statistikas datiem, aizkuņģa dziedzera vēzis veido tikai 3% audzēju, taču tas ir 8. vietā pasaulē onkoloģiskās mirstības ziņā (~220 000 nāves gadījumu katru gadu), ASV – 4. vietā un Rietumu valstīs – 5. vietā audzēju saistītas nāves dēļ (5, 7, 8, 12). Saslimstībai bija tendence pieaugt kopš 1950. gadiem, taču kopš 1990. gadiem Ziemeļamerikā un Eiropā tā ir stabilizējusies, bet Japānā turpina nedaudz pieaugt un vidēji skar 10/100 000 vīriešu un 7/100 000 sieviešu, ko skaidro gan ar dzīvildzes pieaugumu (80% slimnieku ir 60 – 80 gadu vecumā), gan ar labāku diagnostiku, gan uztura pārmaiņām (3, 12, 14). Vīrieši slimo nedaudz biežāk kā sievietes (1,5 – 2:1). Aizkuņģa dziedzera vēzis nedaudz biežāk novērots zemāku sociālo slāņu iedzīvotājiem, nekā iedzīvotājiem ar augstāku dzīves līmeni – to skaidro ar dzīvesveidu, kaitīgiem ieradumiem un uztura paražām. Visvairāk slimo afroamerikāņi (~20/100 000) un maori Jaunzēlandē, savukārt vismazāk – Indijas, Nigērijas, Singapūras un Kuveitas iedzīvotāji (~1/100 000) (3).

Latvijā 2004. gadā bija 377 saslimšanas gadījumi – 190 vīrieši (17,9/100 000) un 187 sievietes (15,0/100 000), bet 2005. gadā – 367 gadījumi: 199 vīrieši (18,7/100 000) un 168 sievietes (13,5/100 000). 1980. gadā bija 253 saslimšanas gadījumi (127 vīrieši un 126 sievietes), kas liecina, ka arī Latvijā ir vērojams saslimstības pieaugums (13). Tomēr šie skaitļi ir krietni lielāki nekā vidēji Eiropas valstīs, ko varētu skaidrot ar hiperdiagnostiku, jo Latvijā

joprojām ir zema aizkuņģa dziedzera audzēju histoloģiskā verifikācija (vidēji 17–18%), turpretim Zviedrijā tā ir apmēram 80% (141). Reģistrētās radikālās operācijas 2003. gadā – 4 (1,3%), 2004. gadā – 11 (3,1%), 2005. gadā – 13 (3,5%). Mirstība Latvijā 2004. gadā – 332 gadījumi, 2005. gadā – 356 gadījumi, kas norāda, ka saslimstība ir gandrīz proporcionāla mirstībai. 2005. gadā aizkuņģa dziedzera vēzis Latvijā ieņēma 4. vietu onkoloģiskās mirstības ziņā starp vīriešiem un 7. vietu starp sievietēm (13).

Aizkuņģa dziedzera vēzis parasti ir vecāku cilvēku slimība. Vecums arī tiek minēts par visnozīmīgāko šā vēža riska faktoru. Aptuveni 80% slimnieku ir 60–80 gadu veci, 10% slimnieku – jaunāki par 50 gadiem, un tikai 2% – jaunāki par 40 gadiem. Pēc 1999. gada Eiropas Savienības datiem, 40 – 44 gadu vecumā saslimstība ir 2/100 000 personām, bet pēc 75 gadu vecumā – 67/100 000 personām (3, 12).

Aizkuņģa dziedzera vēža klasifikācija, patoģenēze

Aizkuņģa dziedzera audzēji veido apmēram 1/3 aizkuņģa dziedzera slimību, savukārt aizkuņģa dziedzera duktāla adenokarcinoma – apmēram 85% aizkuņģa dziedzera audzēju. Morfoloģiski aizkuņģa dziedzerī šķir trīs veidu epitēlija šūnas: 1) acinārās šūnas, kas veido apmēram 80% aizkuņģa dziedzera apjoma, 2) duktālās šūnas – 10 – 15%, 3) endokrīnās šūnas – 1 – 2%. Lai gan duktālās šūnas veido nelielu aizkuņģa dziedzera daļu, tieši duktāla adenokarcinoma ir visbiežāk sastopamais aizkuņģa dziedzera audzējs (1, 2). Pēc klasifikācijas vēl šķir labdabīgus aizkuņģa dziedzera audzējus – serozas un mucinozas cistadenomas, intraduktālas papildāri mucinozas adenomas, cistiskās teratomas, robežstāvokļu patoloģijas ar neprecizētu malignitātes potenciālu (piemēram, intraduktāli papildāri mucinozi audzēji ar vidējas pakāpes displāziju), kā arī ļaundabīgus aizkuņģa dziedzera audzējus (serozas un mucinozas cistadenokarcinomas, acināro šūnu karcinomas utt.), endokrīnus audzējus, periampulāros un ampulāros, kā arī saistaudu audzējus – leiomiosarkomas, histiocitomas (1, 2, 15). Gastrointestinālo audzēju grupā pēc saslimstības biežuma aizkuņģa dziedzera duktāla adenokarcinoma ir trešajā vietā aizkuņģa un kolorektālā vēža. Aizkuņģa dziedzera vēzis ir viens no “agresīvākajiem” audzējiem ar vislielāko mirstību. Pēc plaušu, kolorektāla, prostatas un kuņģa audzēja vīriešiem un krūts, kolorektāla, plaušu un olnīcu audzēja sievietēm aizkuņģa dziedzera vēzis ir 5. vietā onkoloģiskās mirstības ziņā Rietumeiropā valstīs, 4. vietā – ASV, 8. vietā – pasaulē (3, 4, 9, 10). To ir grūti agrīni diagnosticēt. Audzējs ātri progresē, tam ir slikta prognoze, agrīna mirstība. Pēc statistikas datiem, saslimstība ir proporcionāla mirstībai (*M/I mortality/incidence* indekss ir 98%), un piecu gadu dzīvildze ir mazāka par 5% pat radikāli operētiem slimniekiem, vidēji – 5 – 6 mēneši III un IV stadijas gadījumā (3, 4, 10, 12). Pie tam

šis audzējs ir rezistents pret staru terapiju un ķīmijterapiju. Slimības sliktā prognoze saistīta gan ar agresīvo slimības gaitu, gan vēlīno diagnostiku, gan arī ar skrīninga kritēriju trūkumu riska grupas atlasei.

Aizkuņģa dziedzera duktālas adenokarcinomas lokalizācija ~70% gadījumu ir aizkuņģa dziedzera galviņas augšējais kraniālais apvidus ar *ductus pancreaticus minor* un *major* iesaistīšanos, vēlāk arī ar ieaugšanu *ductus choledochus communis*. 5 – 10% audzēju sastopami aizkuņģa dziedzera ķermenī, 10 – 15% – astes apvidū (3). Tikai 20% slimnieku diagnostikas brīdī iespējama radikāla operācija, bet 80% gadījumu diagnoze ir vēlīna – ir jau plašs lokāls process vai attālas metastāzes. Ja ir metastāzes, 80% gadījumu ir skartas aknas, tad plaušas, vēderplēve. Audzējs makroskopiski ir blīvs, pelēcīgi bāls, neskaidrām robežām. Aizkuņģa dziedzera vēzis reti tiek diagnosticēts agrīni, proti, saistīts tikai ar aizkuņģa dziedzera parenhīmu. To parasti diagnosticē, kad audzējs ir infiltrējis divpadsmitpirkstu zarnas un kopējā žultsvada sienu un caur perineirālām spraugām un sīkiem limfvadiem infiltrējis arī augšējos mezenteriālos asinsvadus, padarot neiespējamu R0 rezekcijas līniju operācijas laikā, proti, bez audzēju šūnu klātienēs, un radikālas operācijas iespējamību (1, 3, 16 – 18).

Histoloģiski audzējam raksturīga t.s. desmoplāzija jeb blīva saistaudu stroma ar zemu vaskularizācijas pakāpi, kurā iemūrētas epiteliālās audzēja šūnas. Desmoplāzija ir dažu audzēju raksturīga augšanas pazīme, un to veido ekstracelulārās matricēs proteīni, fibroblasti, zvaigžņveida šūnas un vaskulārā endotēlija šūnas. Joprojām nav skaidrs, vai desmoplāzija ir audzēja radīts aizsargmehānisms pret organisma atbildreakciju vai arī paša organisma aizsargreakcija, lai gan vairāk ir norādījumu, ka šī blīvā stroma ir labvēlīga audzējam. Lai terapeitiski vadītu desmoplāzijas veidošanos (veicinot vai kavējot tās attīstību), pašlaik tiek pētīti gan audzēja augšanas faktors TGF – $\beta 1$ (*tumor growth factor*), gan fibroblastu augšanas faktors FGF – 2 (*fibroblast growth factor*), lai uzzinātu, vai šī reakcija ir audzēja, vai paša organisma radīta. Eksperimentālie dati liecina, ka audzēja augšanas faktori *in vitro* var likt aizkuņģa dziedzera vēža šūnām pavairotā daudzumā producēt fibronektīnu un I tipa kolagēnu, kas ir ekstracelulārās matricēs proteīni un rada desmoplāziju (3, 19).

Elektronmikroskopiski šķir trīs audzēja diferenciacijas pakāpes: I pakāpe – augstu diferencēta karcinoma (40%) ar plašu mucīna producēšanu, vieglu kodolu pleiomorfismu, mazu mitožu skaitu (<5); II pakāpe – vidēji diferencēta adenokarcinoma (50%) ar nevienmērīgu mucīna producēšanu, vidēju kodolu pleiomorfismu, no 6 – 10 mitozēm; III pakāpe – maz- vai nediferencēta adenokarcinoma (10%) ar niecīgu mucīna producēšanu, lieliem šūnu kodoliem, augstu kodolu pleiomorfismu, >10 mitožu. Imūnhistoķīmiski aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma ekspresē citokeratīnu 7, 8, 18 un 19, kā arī mucīnu MUC1, CEA (karcinoembrionālo antigēnu), CA 19 – 9 (karbohidrāta antigēnu 19 – 9) un virkni augšanas

faktoru EGF (*epidermal growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) un to receptorus. Pie tam, jo šūnai ir vairāk receptoru, jo sliktāka prognoze un mazāka dzīvildze gaidāma slimniekiem. Tieši VEGF tiek piedēvēta visbūtiskākā nozīme audzēja angiogēnēzē, jo tas ietekmē endotēlijsūnu augšanu un migrāciju, kā arī ekspresē VEGF receptorus (VEGF – RI, RII). Veseliem pieaugušiem šī atgriezeniskā saite nedarbojas, bet skābekļa piesātinājuma mazināšanās gadījumā (piemēram, pie arteriosklerozes, audzēju augšanas gadījumā) tiek ierosināta VEGF sekrēcija ar jaunu asinsvadu veidošanos. Tādējādi hipoksija rada specifisku transkripcijas faktoru – hipoksijas ierosināto faktoru (HIF – 1), kas kontrolē VEGF mRNS transkripciju, rosinot jaunu asinsvadu veidošanos. Tas paver iespējas jaunai, t.s. antiangiogēzes terapijai, kas varētu bloķēt nenobriedušo endotēlijsūnu attīstību, kavējot barības vielu piegādi audzēja šūnām, un veicināt to bojāeju (3). Audzēja angiogēnēzē būtiska nozīme ir Notch gēna ekspresijai un tā ligandiem Delta un Jagged kā mediatoriem audzēja invāzijas un jaunu asinsvadu veidošanās gadījumā, turklāt Jagged ligands tiek minēts par iespējamo VEGF gēna ekspresijas regulētāju (3, 28, 29).

Metastazēšanās un straujas lokālas audzēja augšanas gadījumā liela nozīme ir pārmaiņām šūnu saķeres jeb adhēzijas sistēmās. Par visnozīmīgākām tiek uzskatītas pārmaiņas matricas metāloproteināžu (MMP) sistēmas ekspresijas mainītā regulācijā. Šie enzīmi, kas pārstāv cinkatkarīgos proteolītiskos enzīmus, atbild par saistaudu matricas noārdīšanu. Šķir 18 MMP apakštipus, kas atbild par dažādu kolagēnu, elastīna, želatīna un fibronektīna noārdīšanu. Fizioloģiskos apstākļos MMP regulē organogēnēzi, fertilizāciju, brūču dzīšanu un iekaisumreakciju. MMP ekspresija tiek regulēta transkripcijas līmenī, un to var ierosināt dažādi augšanas faktori, hormoni, citokīni, onkogēni. Aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā pavairotā daudzumā konstatētas MMP – 2 un MMP – 9. Noārdoties saistaudu matricai, audzēju šūnām tiek radīta iespēja vieglāk penetrēt blakusesošus audus un izplatīties. Izmantojot sintētiskos MMP inhibitorus, kas kavē gan pro – MMP aktivāciju, gan tieši saistoties pie aktīvas MMP katalīzes vietas, konstatēts pozitīvs efekts gan pētījumos ar dzīvniekiem, gan preklīniskos pētījumos ar cilvēkiem. Garāka dzīvildze tika novērota, kombinējot MMP inhibitorus ar gemcitabīnu (22, 23).

Pēc jaunākiem pētījumu datiem, ASV, Vašingtonas un Pitsburgas universitātē (publikācija 2006. gada decembrī), atklāts gēns, kas, iespējams, varētu izraisīt ģimenes pārmantoto aizkuņģa dziedzera vēzi (aprakstu sk. apakšnodaļā par pārmantoto aizkuņģa dziedzera vēzi), kā arī varbūt atklāts jauns patoģenēzes ceļš, kas nosaka aizkuņģa dziedzera vēža agresīvo gaitu un invazitāti. Jaunatklātais gēns palladin tika nosaukts renesanses itāļu arhitekta Andreas Palladio vārdā, jo gēna olbaltumi nodrošina šūnas citoskeleta uzbūvi, aktīva kompleksu veidošanu, kas nepieciešams šūnas morfoloģiskai uzbūvei, kustīguma

nodrošināšanai un diferenciacijai. Citoskeletu veido polimerizētie filamenti. Šā gēna mutācijas gaitā tiek producēti nepilnvērtīgi proteīni, tāpēc izmainās šūnu polaritāte (citoskelets nodrošina kodola lielumu un lokalizāciju šūnā), pašas šūnas lielums, palielinās šūnas invazivitāte (pastiprināts šūnas lamelipodiju kustīgums). Tā kā citoskelets ir arī daudzu proteīnu mijdarbības vieta, šūnā tiek rosināti dažādi patoloģiski signāli, kas rodas proteīnu nepareizas mijiedarbības dēļ. Nepilnvērtīgas citoskeleta uzbūves dēļ palielinās vēža šūnas metastātiskais potenciāls, šūnas viegli atraujas no audzēja primārās masas, veido vājus savienojumus ar blakusesošiem saistaudiem, kā arī var ātri migrēt caur tiem. (33 – 36, 148).

Kāds varētu būt vēl viens aizkuņģa dziedzera vēža patoģenēzes ceļš? 1980. gadā C. Nüsslein-Volhard, E. Lewis un E. Wieschaus pirmoreiz aprakstīja t.s. *Hedgehog* (Hh) mutantus augļmušai *Drosophila*, proti, šīs mušas bija ar adatānu apvalku un atgādināja ežus, no tā arī cēlies šā gēna nosaukums (angl. *hedgehog* – ezis). 1995. gadā šie zinātnieki saņēma Nobela prēmiju par *Hh* gēna mutāciju un drozofilas embriogēneses pētījumiem. Tagad šis gēns atrasts arī mugurkaulniekiem, to vidū cilvēkam. Noskaidrots, ka gēnam ir milzīga nozīme embriogēnēzē, šūnu diferenciacijā un morfoģenēzē. Lai gan augļmušai ir tikai viens *hh* gēns, zīdītājiem atrasti trīs *Hh* gēni: *Sonic hh* (*Shh*), *Indian hh* (*Ihh*) un *Desert hh* (*Dhh*). Vislabāk izpētītais ir *Shh* gēns, kam ir liela nozīme nervu sistēmas, ādas, ekstremitāšu un gremošanas trakta embriogēnēzē, arī aizkuņģa dziedzera organoģenēzē. Pastiprināta gēna ekspresija novērota aizkuņģa dziedzera veidošanās laikā, taču pēdējie pētījumi liecina, ka atsevišķu šūnu grupās šis gēns ir aktīvs arī pieaugušiem un piedalās aizkuņģa dziedzera audu reģenerācijā hroniska iekaisuma procesa gadījumā, kā arī audu homeostāzes nodrošināšanā. Pētījumos pierādīts, ka nekontrolēta *Hh* gēna aktivācija pieaugušiem var tikt saistīta ar dažādu vēža veidu attīstību, piemēram, ādas, smadzeņu, arī gremošanas trakta, aizkuņģa dziedzera vēzi. Analizējot aizkuņģa dziedzera audus, novērota pieaugoša *Hh* signālu aktivitāte no PanIN (*pancreatic intraepithelial neoplasia*) stadijām līdz dukālāi adenokarcinomai. Savukārt, izmantojot *Hh* antivielas un bloķējot *Hh* ligandu darbību vēža šūnās, tika panākta aizkuņģa dziedzera vēža šūnu augšanas apstāšanās (25 – 27). Līdzīgi pētījumi ar aizkuņģa dziedzera vēža šūnām veikti, izmantojot citus zināmos audu diferenciacijas mehānismus – t.s. *Notch* un *Wnt* (*Wingless- Type MMTV integration site family*) patoģenēzes ceļus, kuru darbība saistīta ar audu diferenciaciju un veidošanos embriogēneses laikā. Eksperimentos ar aizkuņģa dziedzera vēža šūnām pierādīta to pastiprināta darbība un audzēja augšanu veicinoša ietekme. Turklāt aizvien vairāk datu tiek publicēti par šo patoģenēzes mehānismu mijiedarbību karcinoģenēzē (28 – 31). Tādējādi perspektīvā, precizējot audzēja tiecammolekulas, varētu risināt mūžseno problēmu – efektīvu aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanu.

Kā notiek normāla aizkuņģa dziedzera dukstālā epitēlija pārveidošanās par dukstālu adenokarcinomu? Pēc Pasaules Veselības organizācijas 1996. gadā pieņemtās klasifikācijas, tas notiek vairākās PanIN displāzijas stadijās (PanIN – 1A, 1B, 2 un 3). PanIN-1A izpaužas ar mucinozo šūnu hipertrofiju, PanIN-1B – ar dukstāli papildāru hiperplāziju un adenomatoīdu hiperplāziju, PanIN – 2 – ar papildāru hiperplāziju, kodolu atipiju un šūnu polaritātes zudumu, savukārt PanIN – 3 – ar smagu dukstālu displāziju, 80 – 90% gadījumu šai stadijā sastop mutācijas, kādas raksturīgas aizkuņģa dziedzera dukstālai adenokarcinomai. Tomēr joprojām nav skaidrs, kuras ģenētiskas pārmaiņas un kādā secībā sastopamas PanIN gadījumā. Izmantojot mikrodisekcijas metodi, šais displāzijās iespējams analizēt iepriekš minētās ģēnu mutācijas, delēcijas vai ģēnu ekspresiju. Pirmie rezultāti liecina, ka CDKN1A jeb p16 mutācija kombinācijā ar K – ras un HER – 2/neu (epidermālā augšanas faktora receptoru pārstāvis) sastop agrīnākās PanIN stadijās, turpretim p53 mutāciju un DPC4/Smad4 delēciju vēlīnākās PanIN stadijās, kā arī jau invazīvas adenokarcinomas stadijā (2, 3, 20). Viena no iespējam cīnītājiem ar šo agresīvo un ļaundabīgo slimību būtu pēc iespējas agrīnāka PanIN konstatēšana, lai laikus varētu kontrolēt vai ārstēt šos slimniekus. Tāpēc pašlaik notiek intensīva molekulāro marķieru izpēte, kas ļautu veikt agrīnāku aizkuņģa dziedzera vēža diagnostiku un riska grupu skrīningu. Tā, piemēram, ASV, *Brigham and Women's* slimnīcā, no 1991. līdz 2002. gadam tika savākti 89 radikāli operēti aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku audu paraugi un analizēta onkoproteīna CEACAM6 (*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*) ekspresija. Tā tika konstatēta 92% aizkuņģa dziedzera vēža audu paraugu, un spilgtāka ir augstas pakāpes PanIN (2. pakāpes un 100% 3. pakāpes) nekā zemas pakāpes PanIN (IA un IB) gadījumā ar statistiski ticamu atšķirību $p < 0,0001$. Pie tam slimniekiem ar negatīvu CEACAM6 ekspresiju bija krietni garāka piecu gadu pēcoperācijas dzīvildze (vidēji 5,42 gadi) nekā sirdzējiem ar pozitīvu CEACAM6 ekspresiju (vidēji 1,37 gadi) (24). Tāpat pētījumi par kalretikulīna autoantivielām liecina par to agrīnu klātbūtni pie aizkuņģa dziedzera vēža attīstības (32).

Tomēr, summējot iepriekš aprakstīto, testu klīniskā izmantošana, ņemot vērā molekulāro testu specifiskumu, jutību un komplicētību, joprojām ir neskaidra un pretrunīga. Sakarā ar ģenētisko mutāciju daudzveidību un neskaidro progresijas mehānismu no vēzdraudes līdz metastātiskai karcinomai, molekulārdiagnostikā tiks kombinēti dažādi molekulārie testa marķieri. Pašlaik notiek dažādi pētījumi ar šiem marķieriem, un rezultāti ir ļoti dažādi, pat pretēji (145). Aizvien plašāk tiek diskutēts par vienotu analīžu ņemšanu, standartizētu molekulārbioloģisko testu ieviešanu, lai daudzcentru pētījumos iegūtie rezultāti būtu ar ticamu reprodūktivitāti, jutību, specifiskumu, proti, t.s. uz pierādījumiem balstīta medicīna (*evidence-based medicine*). Pašlaik molekulārdiagnostika tiek lietota tikai atsevišķos gadījumos,

galvenokārt iedzimtu sindromu (pārmantots pankreatīts un ģimenes pārmantots aizkuņģa dziedzera vēzis) gadījumā un pārsvarā specializētos centros.

Riska faktori

Smēķēšana

Pirmo reizi smēķēšanas kaitīgums statistiski ticami tika pierādīts Britu ārstu veselības pētījumā (*British Doctors Study*), kas bija viens no pirmajiem zinātniski organizētiem prospektīviem kohortas pētījumiem. Tas ilga no 1951. līdz 2001. gadam. Tajā tika iekļauti 34 439 britu ārsti vīrieši. Jau 1954. gadā *British Medical Journal* publicēti pirmie pagaidu rezultāti, kas pierādīja statistiski ticamu smēķēšanas un plaušu vēža attīstības sakarību. Nāves cēloņu analizē bija iekļauta liela apakšgrupa – citi audzēji, kas precīzāk netika analizēti. Tas deva iespēju analizēt smēķēšanu kā riska faktoru arī citu audzēju gadījumā (45). Pēc 40 gadiem *British Medical Journal* publikācijā par pētījuma 40 gadu rezultātiem jau tika pierādīts, ka aizkuņģa dziedzera vēzis starp smēķētājiem bija sastopams 35 uz 100 000 personu, un, salīdzinot risku bijušiem smēķētājiem un nesmēķētājiem, tas mazinājās no 23 līdz 16 uz 100 000 personu (46). Mūsu dienās smēķēšana kā riska faktors pierādīts ne tika plaušu vēža gadījumā, kas, protams, ir visuzskatāmākais piemērs, bet arī barības vada, dzemdes kakla, nieru, urīnpūšļa, kuņģa un aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā (47, 49). Viens no lielākiem prospektīviem kohortas pētījumiem, kas pierādīja aizkuņģa dziedzera vēža un smēķēšanas saistību, tika veikts ASV, Bostonā, *Brigham and Women's* slimnīcā, kur no 1976. līdz 1992. gadam tika iekļautas 118 339 sievietes 30–55 gadu vecumā, un no 1986. līdz 1992. gadam – 49 428 vīriešu 40 – 75 gadu vecumā bez aizkuņģa dziedzera vēža diagnozes. Pētījumā tika analizēti viņu smēķēšanas paradumi, citi iespējamie aizkuņģa dziedzera vēža riska faktori, kā arī veikta analīze par smēķēšanas atmešanas ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību. Pētījuma beigās – 1992. gadā – aizkuņģa dziedzera vēzis tika konstatēts 186 cilvēkiem. Pētījuma rezultāti pierādīja, ka smēķētājiem ir 2,5 reizes lielāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi nekā cilvēkiem, kas nekad nav smēķējuši. Savukārt smēķēšanas atmešana mazina risku par 48% divu gadu laikā pēc smēķēšanas atmešanas, bet, tikai 10 gadu laikā tas samazinās līdz nesmēķētāju līmenim (48). Līdzīgi lieli kohortas un gadījumu kontroles pētījumi gan Kanādā, gan Skandināvijā, gan Japānā devuši līdzīgus rezultātus (51, 54 – 56, 60). Turklāt precizēts, ka risks pieaug smēķētājiem ar lielāku stāžu un izsmēķēto cigarešu skaitu dienā (>40 cigarešu dienā). Smēķētājiem ar 40 paciņģadu stāžu risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi ir piecas reizes lielāks nekā nesmēķētājiem, turpretim 10 paciņģadu stāžs

relatīvo risku palielina par 1,36 (p tendence 0,0003) (54). Tabakas izstrādājumi – cigāri un zelējamā tabaka aizkuņģa dziedzera vēža risku palielina vidēji, ņemot vērā izsmēķētās tabakas daudzumu un ilgumu (nepārlicinoši statistiski ticami, $p=0,04$), turpretim pīpes lietotājiem un pasīviem smēķētājiem aizkuņģa dziedzera vēža risks, lai gan nedaudz lielāks, nav statistiski pierādīts (58).

Tā kā agrīna aizkuņģa dziedzera vēža diagnostika joprojām nav iespējama, liela uzmanība būtu jāpievērš profilaksei, un smēķēšanas pārtraukšana būtu viens no efektīviem pasākumiem, kas samazinātu saslimstību ar aizkuņģa dziedzera vēzi. 1994. gadā tika izveidots daudzcentru pētījums, kurā tika iekļautas visas 15 tobrīd esošās Eiropas Savienības valstis ar pētījuma galveno centru Nīderlandē. Tika izveidots datora simulācijas modelis, kurā izmantota ES valstu informācijas datu bāzes par populācijas lielumu, smēķēšanas paradumiem, aizkuņģa dziedzera vēža incidenci un mirstību. Informācija par relatīvā riska lielumu smēķētājiem un bijušajiem smēķētājiem saistībā ar aizkuņģa dziedzera vēža incidenci tika ņemta no liela kohortas pētījuma ASV, savukārt dati par mirstību no aizkuņģa dziedzera vēža un relatīvo risku smēķētājiem un bijušiem smēķētājiem - no *Cancer Prevention Study* (48, 49, 57). Par intervālu, kas bijušiem smēķētājiem mazina risku līdz nesmēķētāju līmenim, tika pieņemti 15 gadi. Simulācijas periods tika pieņemts no 1994. līdz 2015. gadam. Tika aprēķināts, ja visi smēķētāji 1994. gadā pārtrauktu šo netikumu, 2015. gadā jaunu aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku skaits būtu par 15 % jeb par 150 000 cilvēku mazāk (100 000 vīriešu un 50 000 sievietes), savukārt, ja smēķētāju skaits nemainītos, 2015. gadā ES būtu ap 510 000 vīriešu un 480 000 sievietes dzimuma aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku (57). Tādējādi šis pētījums, lai gan datorizēts un vienkāršots, pierādīja profilakses lielo nozīmi aizkuņģa dziedzera vēža novēršanā.

Kādā veidā smēķēšana veicina aizkuņģa dziedzera vēža attīstību? Cigarešu dūmi satur nikotīnu un kancerogēnisko vielu maisījumu, no kurām daudzas bojā eksokrīno aizkuņģa dziedzera daļu. Nikotīns, kas ir prokancerogēns, veido kancerogēnisko N-nitrozokomponentu, savukārt cigarešu dūmu komponents 4-(metilnitrozamino)-1-butanons (NNK), saistoties pie DNS, un izraisot tās bojājumu (t.s. *DNA adducts*) un aktivējot *K-ras* mutāciju, ir iesaistīts aizkuņģa dziedzera vēža karcinogēnēzē. NNK arī izraisa aizkuņģa dziedzera duktālā epitēlija proliferāciju, veicinot EGF saistīties ar β -adrenerģiskiem receptoriem. Lai gan pats nikotīns nav kancerogēns, tas darbojas toksiski uz aizkuņģa dziedzeri. Tas var izraisīt citoplazmas vakuolizāciju, šūnu tūsku un paaugstināt amilāzes līmeni šūnās. Nikotīns inhibē bikarbonātu sekrēciju un maina aizkuņģa dziedzera sulas sastāvu. Tāpēc pankreatīta slimniekiem nikotīns izraisa enzīmiem bagātu aizkuņģa dziedzera sulas sekrēciju. Nikotīns ir arī galvenais komponents, kas darbojas uz smadzeņu dopamīn- un serotonīnerģisko sistēmu un izraisa

atkarību no smēķēšanas, dažādus uzvedības traucējumus (trauksmi, depresiju). Ir arī dati, ka atkarība no smēķēšanas ir ģenētiski determinēta. Pētījumos ar mono– un dizigotiskiem dvīņiem noskaidrots, ka 50% riska sākt smēķēšanu un 70% riska to turpināt saistīti ar ģenētiskiem faktoriem. Galvenie enzīmi, kas noārda nikotīnu līdz kotinīnam ir aknu citohromu enzīmi P450 2A6 (CYP2A6) un P450 2D6. Abi šie enzīmi cilvēkiem ir polimorfi, ar gēnu atšķirībām, kas nosaka stipras vai vājas darbības alēles. Tā, piemēram, cilvēkiem ar vāju CYP2A6 aktivitāti ir mazāks risks kļūt par smēķētāju, kā arī vieglāk atmet smēķēšanu. Pētījuma laikā, izmantojot CYP2A6 inhibitorus, smēķētājiem izdevies mazināt izsmēķēto cigarešu skaitu, un nākotnē to varētu izmantot smēķēšanas mazināšanas programmās, kā arī aizkuņģa dziedzera vēža profilaksē, īpaši riska grupās (52, 53).

Diēta

Pētījumu dati par diētu, salīdzinot ar smēķēšanas statistiski pierādīto risku, ir daudz pretrunīgāki. Apmēram 500 pētījumos gūti dažādi rezultāti, kas neļauj rast vienotu atzinumu par atsevišķu diētas faktoru ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (6, 63, 71).

Minēsim tikai dažu lielu kohortas un gadījumu kontroles pētījumu rezultātus. Prospektīviem kohortas pētījumiem ir dažas priekšrocības, salīdzinot ar gadījumu kontroles pētījumiem, – lielāka pētāmo cilvēku grupa, precīzāka datu ieguve (risku faktoru analīze), mazāka atmiņā atsaukšanas sistēmiskā kļūda (*recall bias*), tomēr, ņemot vērā aizkuņģa dziedzera vēža slikto prognozi un īso slimības gaitu, vairumā tomēr veikts gadījumu kontroles pētījumi.

No 1961. līdz 1997. gadam norisa liels Zviedrijas Dvīņu reģistra prospektīvs kohortas pētījums, kurā tika iekļauts gandrīz 21 000 cilvēku (12 204 sievietes un 9680 vīriešu), kas anketās trīs reizes (1961. 1963. 1967. gadā) atbildēja par ēšanas paradumiem, fizisko slodzi, smēķēšanu, kā arī noteica savu ķermeņa masas indeksu. Apsekošanas laikā (vidēji 16 gadu) 176 cilvēkiem tika konstatēts aizkuņģa dziedzera vēzis. Saistībā ar diētu pārsteidza rezultāti par gaļas produktu lietošanu, kuri bija pretrunā ar līdz šim veikto pētījumu rezultātiem: lielam un vidējam cūkgaļas patēriņam un desu izstrādājumiem (kalorijām bagāti uzturprodukti) bija protektīva ietekme: cūkgaļai – relatīvais risks (RR) 0,25 (95% TI 0,08 – 0,81) un RR 0,66 (95% TI 0,46 – 0,93), desām – RR 0,37 (95% TI 0,13 – 1,03), savukārt augļu un dārzeņu ietekme uz vēža riska mazināšanos netika konstatēta (55). Regulāriem kafijas lietotājiem RR bija 0,39 (95% TI 0,17 – 0,89), proti, protektīva ietekme, kas atbilst vairumam citu pētījumu rezultātu (55, 64 – 66). Netika konstatēts paaugstināts alkohola lietošanas risks (nelietotājiem RR 1,0, regulāriem lietotājiem – 210 g un vairāk mēnesī – RR 0,78, 95% TI 0,39 – 1,55), kas arī saskan ar citu pētījumu rezultātiem (55, 64, 68, 77, 78).

Vēl vienā lielā kohortas pētījumā, kas arī norisa Zviedrijā, no 1987. līdz 2004. gadam, anketējot 61 433 sievietes (*Swedish Mammography Cohort*), tika analizēti ēšanas un smēķēšanas paradumi, izglītība, ķermeņa masas indekss. Pētījuma laikā tika konstatēti 172 aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi. Pastiprināta tendence uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (p tendence=0,01) tika saistīta ar ilgstošu t.s. sarkanās gaļas lietošanu, bet negatīva – ar ilgstošu mājputnu gaļas lietošanu (p tendence=0,04). Netika konstatēta saistība ar gaļas gatavošanas veidu (vārīta, cepta, grilēta utt.), lai gan citos pētījumos konstatēts, ka grilēta, cepta gaļa, kas rada heterocikliskus amīnus un policikliskus aromātiskos hidrokarbonātus (karcinogēnus), var radīt paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku. Netika arī atrasta sakars starp zivju, olu lietošanu un aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (75).

Liels kohortas pētījums (anketēti 190 545 dalībnieki) notika ASV, lai izpētītu diētas, smēķēšanas, ķermeņa masas indeksa, slimību anamnēzes (īpaši pievēršot uzmanību cukura diabētam un aizkuņģa dziedzera vēzim ģimenes anamnēzē) ietekmi uz slimību, īpaši vēža attīstību. Septiņu gadu apsekošanā (līdz 2001. gada decembrim) tika atklāti 482 aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi. Starp aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu (bez vēža diagnozes), tika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p < 0,01$) saistībā ar smēķēšanu, cukura diabētu, pozitīvu aizkuņģa dziedzera vēža ģimenes anamnēzi. Tika konstatēts paaugstināts RR 1,68 (95% TI 1,35 – 2,07) personām, kas uzturā daudz lietoja apstrādātus gaļas produktus, savukārt cūkgaļas un t.s. sarkanās gaļas (liellopa, jēra) lietotājiem RR bija 1,5. Statistiski ticama atšķirība netika konstatēta mājputnu gaļas, zivju, olu, tauku (arī piesātināto tauku) lietotājiem (73).

Līdz 2005. gadam bija pabeigti septiņi prospektīvi kohortas pētījumi, par dažādu gaļas produktu ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību – divos konstatēta statistiski ticama ietekme uz vēža attīstību, četros – saistība netika konstatēta, bet vienā – mazināts risks pēc mājputnu un desu izstrādājumu lietošanas (55, 73). Arī gadījumu kontroles pētījumi nav devuši nepārprotamus rezultātus: septiņos pētījumos atrasta pozitīva korelācija, bet četros – korelācija nav konstatēta (55, 61, 67, 70, 73, 77).

Arī augļu un dārzeņu protektīvā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību nav pārliecinoši pierādīta, lai gan gadījumu kontroles pētījumu metaanalīze pierādījusi par 28% mazinātu vēža risku, salīdzinot lielu augļu patēriņu ar mazu, un par 20% mazinātu risku, salīdzinot lielu dārzeņu patēriņu ar mazu (81). Vienā no pēdējām publikācijām par šo tēmu 2007. gada *Am. J. Epidemiol.* tika analizēti liela kohortas pētījuma (183 522 dalībnieki) rezultāti. Caurmērā dārzeņu protektīvā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža risku netika konstatēta, taču riska grupās (smēķētāji, afroamerikāņi, adipozi cilvēki) tika konstatēta to

protektīvā ietekme. Tā, piemēram, smēķētājiem RR uz dārzeņu patēriņu bija 0,5 (95% TI 0,27 – 0,92) (80).

Lielā kohortas pētījumā Zviedrijā (*Swedish Mammography Cohort* un *Cohort of Swedish Men*) ar 81 922 dalībniekiem, lai pētītu dažādu faktoru (arī diētas) ietekmi uz hronisku slimību attīstību, no 1998. līdz 2004. gadam tika konstatēti 135 aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi. Netika konstatēta augļu un dārzeņu protektīvā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību HR (*hazard ratio*) 1,13 (95% TI 0,66 – 1,94). Analizējot atsevišķas dārzeņu un augļu apakšgrupas, protektīva ietekme tika konstatēta brokoļiem, ziedkāpostiem un Briseles kāpostiem (HR 0,62, 95% TI 0,39 – 0,99), kas saskan ar citu pētījumu rezultātiem (74, 79).

Cukura diabēts

Arī pētījumi par cukura diabētu kā aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru bijuši samērā pretrunīgi. Lai gan epidemioloģiskos pētījumos parasti netiek diferencēts diabēta tips, vairums ir 2. tipa diabēta slimnieku, jo, pirmkārt, bijuši vairāki pētījumi, kuros nav konstatēta saistība starp 1. tipa cukura diabētu un aizkuņģa dziedzera vēzi, un, otrkārt, 2. tipa cukura diabētu sastop 80 – 90% diabēta slimnieku, un tā parasti ir vecāku cilvēku slimība (85, 86). Pirmais raksts, kur apkopoti pētījumu rezultāti par cukura diabētu kā aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru bija publicēts 1995. gada žurnālā *JAMA*. Tika veikta 20 pētījumu (11 gadījumu kontroles un 9 kohortas pētījumi, no 1975. līdz 1994. gadam) metaanalīze. Aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem ar diabētu RR bija 2,1 (95% TI 1,6 – 2,8), salīdzinot ar slimniekiem bez diabēta, pie tam lielāka korelācija tika novērota kohortas (RR 2,6) nekā gadījumu kontroles pētījumos (OR 1,8), kā arī personām ar vismaz piecu gadu diabēta stāžu (RR 2,0) (83). Atkārtota pētījumu metaanalīze par 2. tipa cukura diabēta un aizkuņģa dziedzera vēža sakaru (pētījumi norisa no 1966. līdz 2005. gadam, 9220 dalībnieki) bija veikta 2005. gada *British Journal of Cancer* publicētajā rakstā, veicot 36 pētījumu (17 gadījumu kontroles un 19 kohortas) analīzi. Metaanalīze atklāja, ka summāri OR ir 1,82 (95% TI 1,66 – 1,89), kas norāda uz paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku. Nedaudz augstāks diabēta risks bija gadījumu kontroles (mazāka slimnieku kopa) pētījumos – OR 1,94, nedaudz mazāks – kohortas (lielāka slimnieku kopa) pētījumos – RR 1,73. Augstāks diabēta risks tika novērots pētījumos, kas veikti pirms 2000. gada – OR 1,9 (95% TI 1,67 – 2,15) pret 1,62 (95% TI 1,48 – 1,78, $p=0,046$). Deviņos no šiem pētījumiem tika analizēts diabēta ilgums pirms aizkuņģa dziedzera vēža diagnostikas (< 4 gadiem, 5 – 9 gadi, > 10 gadu). Personām ar diabēta ilgumu < 4 gadi, bija par 50% lielāks aizkuņģa dziedzera vēža risks nekā personām ar diabēta ilgumu > 5 gadi – OR 2,1, 95% TI 1,9 – 2,3 pret OR 1,5, 95% TI 1,3 – 1,8, $p=0,005$ (84).

Apmēram 80% aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku ir konstatēti glikozes tolerances traucējumi vai arī cukura diabēts, kas iepriekš nav diagnosticēti. Tas atkārtoti izvirzīja līdz šim divas neatbildētas hipotēzes – vai cukura diabēts ir aizkuņģa dziedzera vēža sekas, vai arī cukura diabēts veicina aizkuņģa dziedzera vēža attīstību. Abām hipotēzēm ir diezgan ticams skaidrojums.

Pirmās hipotēzes skaidrojums. Vairumam cilvēku diabēts un/vai glikozes tolerances traucējumi tiek konstatēti vienlaikus arī tikai dažus gadus pirms aizkuņģa dziedzera vēža diagnostikas. Tā kā aizkuņģa dziedzera vēzis ir fatāla slimība ar mirstību parasti gada laikā, maz ticams, ka diabēts bijis jau daudzus gadus pirms vēža diagnosticēšanas (87, 94). Tas varētu liecināt, ka diabēts ir aizkuņģa dziedzera vēža sekas. Dažos pētījumos ir pierādīts, ka aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem ar cukura diabētu raksturīga perifēriska insulīnrezistence, turklāt pēc operācijas (audzēja rezekcijas) apmēram trīs mēnešu laikā jūtami uzlabojas insulīna jutība un diabēta kompensācija (82, 88). Tas liecina, ka diabēts, insulīnrezistence un aizkuņģa dziedzera vēzis varētu būt cēloniski saistīti. Pie tam itāļu zinātnieki aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku serumā konstatējuši peptīdu, kas varētu būt ar aizkuņģa dziedzera vēzi saistīts diabetogēniskais faktors (89). Arī saliņu šūnu disfunkcija var būt faktors, kas veicina diabēta attīstību aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā. Patiesībā aizkuņģa dziedzera vēzis destruē tikai nelielu daļu kopējā saliņu šūnu daudzuma, un būtībā aizkuņģa dziedzera endokrīnā funkcija pilnībā varētu tikt uzturēta pat lielāka saliņu šūnu zuduma gadījumā. Jāatgādina, ka slimniekiem pirms aizkuņģa dziedzera vēža rezekcijas tika konstatēta vājināta insulīna sekrēcijas ietekme uz glikozes un glikogēna stimulāciju (90, 91). Potenciālā diabetogēniskā ietekme pētīta amilīnam (saliņu šūnu amiloīdais peptīds), ko normāli konstantā daudzumā sekretē β – šūnas kopā ar insulīnu. Amilīns mazina insulīna jutību un veicina insulīnrezistenci. Amilīns pavairotā daudzumā sastopams aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu, citu audzēju grupu un diabēta slimnieku grupu. Amilīna koncentrācija asinīs mazinājas pēc vēža rezekcijas (92).

Otrā hipotēze – diabēts kā aizkuņģa dziedzera vēža riska faktors. Aptuveni 50% slimnieku 2. tipa cukura diabēts attīstās pakāpeniski, un daudzi sirdzēji par to nezina daudzus gadus. Hiperinsulinēmija ir raksturīga 2. tipa cukura diabēta pazīme. Aizkuņģa dziedzera eksokrīnās šūnas lokāli, caur portālo asinsplūsmu ir pakļautas augstas insulīna koncentrācijas ietekmei. Insulīns, kā zināms, ir anabolisks hormons, kas aktivē insulīnam līdzīgo augšanas faktoru I (IGF – I) un veicina aizkuņģa dziedzera šūnu proliferāciju (93). Summējot iepriekš teikto, var teikt, ka abas šīs hipotēzes viena otru neizslēdz, un diabēta saistība ar aizkuņģa dziedzera vēzi ir sarežģīta un kompleksa.

Lai gan, ne tik pārliecinoši kā smēķēšana, tomēr, 2. tipa cukura diabēts uzskatāms par mērenu aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru, un, tā kā saslimstība ar 2. tipa diabētu tikai pieaugs, iespējams, arī aizkuņģa dziedzera vēža incidence varētu palielināties.

Adipozitāte

Adipozitāte kā iespējams aizkuņģa dziedzera vēža riska faktors ir mazāk pētīta, tomēr ir trīs publikācijas (viena –1998. gada *J Natl Cancer Inst*, divas – 2005. gada *British Journal of Cancer*), ka adipozitāte, īpaši abdominālā, var būt aizkuņģa dziedzera vēža riska faktors (54, 76, 96). 14 pētījumu (6 gadījumu kontroles un 8 kohortas pētījumi, 1966. līdz 2003. gadam) metaanalīze par 6391 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, liecina, ka adipoziem cilvēkiem (KMI 30 kg/m² un vairāk) RR ir 1,19 (95% TI 1,10 – 1,29), kas par 19% palielina risku saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi, salīdzinot ar normālas ķermeņa masas cilvēkiem (KMI 22 kg/m²) (96). Divos prospektīvos populācijas kohortas pētījumos Zviedrijā anketas izpildīja 37 147 sievietes (*Swedish Mammography Cohort*) un 45 906 vīrieši (*Cohort of Swedish Men*), kam bez KMI, smēķēšanas, ēšanas u.c. raksturlielumiem tika noteikts arī vidukļa apkārtmērs. Pētāmā kopa bija 136 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki. Tika konstatēta pozitīva korelācija ar aizkuņģa dziedzera vēža attīstību un vidukļa apkārtmēra starpību 20 cm (~2 standartnovirzes) – sievietēm RR bija 1,32 (95% TI 0,73 – 2,37), vīriešiem – 1,74 (95% TI 1,0 – 3,01) (54). Šie pētījumi arī apstiprina datus par 2. tipa cukura diabētu kā ticamu aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru, jo lielākā daļa 2. tipa cukura diabēta slimnieku ir adipozi. Turklāt tas būtu viens no ietekmējamiem riska faktoriem (blakus smēķēšanas atmešanai) aizkuņģa dziedzera vēža profilaksē.

Hronisks pankreatīts

Zinot paaugstināto vēža risku citu orgānu hronisku slimību (hroniskas plaušu slimības un plaušu vēzis; aknu ciroze un hepatocelulāra karcinoma) gadījumā, to pašu varētu attiecināt uz hronisku pankreatītu un duktālu aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu. Zinātniekus un klīnicistus šis jautājums nodarbinājis jau sen. Līdz 1993. gadam bijušas dažādas publikācijas, pārsvarā gadījumu kontroles pētījumi ar nepietiekamu dalībnieku skaitu, vai pat tikai atsevišķi klīnisko gadījumu apraksti (97). 1993. gadā tika nodibināta Starptautiskā pankreatīta pētīšanas grupa (*International Pancreatitis Study Group*), kuras mērķis bija izpētīt hronisku pankreatītu kā iespējamu aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru. Retrospektīvajā kohortas pētījumā tika iekļautas piecas Eiropas valstis ar pētījumu centriem Dānijā, Zviedrijā, Šveicē, Itālijā un

Vācijā, kā arī vienu pētījuma centru ASV, Ročesterā. Izmantojot slimības vēsturu arhīvu vai slimnieku elektroniskos datus, tika reģistrēti šo sirdzēju demogrāfiskie, vitālie raksturlielumi, hroniska pankreatīta diagnostiskie kritēriji, slimības klīniskā gaita, smēķēšanas un alkohola lietošanas paradumi, kā arī tas, vai šie cilvēki nenaslima ar kādu cita orgāna vēzi. Dati tika reģistrēti par laiku no 1946. līdz 1989. gadam. Pētījumā sākumā tika iekļauts 2015 slimnieku ar pierādītu hronisku pankreatītu, bet pēc tam izslēgti cilvēki, kam divu gadu laikā attīstījās aizkuņģa dziedzera vēzis (pieņemot, ka pašā sākumā bija aizkuņģa dziedzera vēzis, nevis hronisks pankreatīts). No pētījuma tika izslēgti arī cilvēki, kuru apsekošana bija iespējama tikai divus gadus. Tādējādi sākumā analizējamā grupā tika iekļautas 1552 personas (vismaz divu gadu apsekošanas laiks), bet beigu analizējamā grupā bija 1160 personas ar vismaz piecu gadu apsekošanas laiku. Paredzamais gadījumu skaits tika aprēķināts, izmantojot katras valsts incidences skaitļus pēc vecuma un dzimuma, bet, lai aprēķinātu relatīvo risku, tika izmantota standartizēta incidences attiecība (SIR – *standardized risk ratio* – novēroto slimnieku skaits pētījumā pret gaidāmo gadījumu skaitu populācijā). Lai aprēķinātu kumulatīvo risku (*cumulative probability*), proti, kāda iespēja attīstīties aizkuņģa dziedzera vēzim, kopš diagnosticēts hronisks pankreatīts, tika izmantotas pārāpdzīvotības jeb mirstības tabulas (*lifetime table*). Pirmās grupas dalībniekiem (vismaz divu gadu apsekošana) paredzamais gadījumu skaits tika aprēķināts 2,13, dodot SIR 16,5 (95% TI 11,1 – 23,7), bet otrajai grupai (vismaz piecu gadu apsekošana) – 14,4 (95% TI 8,5 – 22,8). Salīdzinot alkohola izraisīta un nealkohola ģenēzes pankreatīta risku, tie būtiski neatšķīrās. Kumulatīvais risks pacientiem pēc 10 gadu pankreatīta diagnozes noteikšanas bija 1,8% (95% TI 1,0 – 2,6), bet pēc 20 gadiem – 4% (95% TI 2,0 – 5,9), pēc tam liknei bija lineāra tendence, proti, risks nepieauga. No 1552 cilvēkiem, 29 attīstījās aizkuņģa dziedzera vēzis (83% pierādīts histoloģiski), bet 137 cilvēki nomira no citas lokalizācijas audzējiem (102). Arī pētījumā Itālijā, Veronas universitātē konstatēti līdzīgi rezultāti, turklāt pierādīts, ka smēķētājiem risks ir jūtami lielāks nekā nesmēķētājiem (100).

Ļoti līdzīgs pēc dizaina, bet prospektīvs kohortas pētījums tika veikts Francijā no 1973. līdz 1997. gadam. Tika apsekoti 373 slimnieki ar pierādītu hronisku pankreatītu. Pētījuma laikā četriem (1,1%) cilvēkiem attīstījās aizkuņģa dziedzera vēzis, bet 13 (3,5%) ļaudis nomira no citas lokalizācijas audzēja (6 sirdzējiem bija galvas un kakla vēzis; 3 – aknu vēzis, pa vienam – barības vada, kuņģa, kolorektāls, urīnpūšļa vēzis). Paredzamais gadījumu skaits tika aprēķināts 0,15, dodot SIR 26,7 (95% TI 7,3 – 68,3, $p=0,00002$), bet kumulatīvā incidence pēc 5 un 10 gadiem – attiecīgi 1,1% un 1,7% (98).

Lai gan šie pētījumi pierāda hronisku pankreatītu kā būtisku aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru, tomēr hronisks pankreatīts nav bieža slimība. Eiropas un ASV statistika liecina, ka incidence ir 3,5 – 10 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju (104). Pieņemot, ka SIR ir 16

(Starptautiskās pankreatīta pētīšanas grupas rezultāti), kopējais aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu skaits būtu 0,1% aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu (ASV tas būtu 24 gadījumi gadā), turpretim ar smēķēšanu saistītais gadījumu skaits sasniedz 30% aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu (103).

Cita ar hronisku aizkuņģa dziedzera iekaisumu saistīta reta patoloģija ir pārmantots jeb iedzimts pankreatīts, kas ir autosomāli dominanta slimība ar 80% gēna penetranci. Pēc EUROPAC ((*European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases*) datiem, Eiropā 2004. gadā bija apzinātas 112 ģimenes ar šo diagnozi (106). Biežāk atrastā un labāk izpētītā ir PRSS1 gēna (katjona tripsinogēna) mutācija, lai gan pēdējā laikā atrastas arī citas gēnu mutācijas (PRSS2 – anjona tripsinogēna, SPINK1, CFTR). Šiem cilvēkiem ir īpaši paaugstināts aizkuņģa dziedzera vēža risks – vismaz 50 reizu lielāks nekā vispārējā populācijā, pie tam vidēji 20 gadus agrāk nekā parasti (parasti aizkuņģa dziedzera vēzis attīstās 65 – 70 gadu vecumā). Kumulatīvais risks 70 gadu vecumā ir 40% (3, 105 – 108). Tomēr karcinogēzes mehānisms šiem slimniekiem ir neskaidrs, tāpat nav skaidrs, vai un kāda nozīme vēža attīstībā ir iepriekš minētām mutācijām. Šie cilvēki patreiz būtu pieskaitāmi pie riska grupas, bet, tā kā riska grupām nav vispārīgi pieņemta skrīninga protokola, tad šiem cilvēkiem smēķēšanas atmešana būtu vissvarīgākais pasākums aizkuņģa dziedzera vēža profilaksē (107 – 110).

Alerģija

Vai alerģiskām personām organisma imūnsistēma ir citāda nekā personām bez alerģijas? Vai alerģija ietekmē vēža attīstību, pretvēža terapiju? Ir ziņas par alerģijas protektīvo ietekmi uz smadzeņu, balsenes audzējiem, dažām hematoloģiskām malignitātēm, plaušu vēzi. Arī par aizkuņģa dziedzera vēzi un tā saistību ar alerģiskām slimībām no 1981. līdz 2003. gadam publicēti 14 (4 kohortas un 10 gadījumu kontroles pētījumi) pētījumi par 3040 slimniekiem. Pētījumu metaanalīzē konstatēta alerģijas protektīvā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību – RR 0,82, 95% TI 0,68 – 0,99 (111). Sīkāk analizējot alerģiskās slimības, vislielākā protektīvā ietekme atklāta atopiskai alerģijai (RR 0,71, 95% TI 0,64 – 0,80). Nav konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp aizkuņģa dziedzera vēža risku un pārtikas un medikamentu alerģiju (RR 1,08, 95% TI 0,74 – 1,58). Atopiskās alerģijas protektīvā ietekme apstiprināta arī citos pētījumos (95, 112 – 114). Daži pētījumi veikti, lai noskaidrotu alerģijas ietekmi uz audzēju prognozi. Itālijā, Kaljāri universitātes poliklīnikā, no 1994. līdz 2002. gadam analizēti 1055 slimnieki ar dažādas lokalizācijas audzēju pēc ķirurģiskas operācijas un/vai ķīmijterapijas. Personām ar audzējiem alerģija bija retāk nekā kontrolgrupā (bez audzējiem) – 8% pret 16 – 37%. Personām ar audzēju un alerģiju, bija par

20% lielāka iespēja tikt izārstētiem un par 50% mazāks audzēja progresijas risks nekā cilvēkiem bez alerģijas ($p=0,0130$), tāpēc var pieņemt, ka ar alerģiju saistītā imūnsistēmas atbilde saistīta ar audzēju prognozi (119). Tas mudināja vēža slimniekiem veikt imūnterapiju. ASV, Baltimorā, Džona Hopkinša slimnīcā, I fāzes pētījumā 14 ķirurģiski ārstētiem aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem tika izmēģināta alogēniskā granulocītu un makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (GM-CSF) – sekretējošā audzēja vakcīna. Trim slimniekiem ar šās vakcīnas lielāko devu ($>10 \times 10^7$) bija spilgta vēlīna tipa hipersensitivitātes reakcija pret autoloģiskām audzēja šūnām, arī slimības remisijas periods bija vismaz 25 mēneši (120).

Protams, vēl ir pārāk maz pieredzes un klīnisko pētījumu, lai ieteiktu imunizēt, piemēram, augstas riska grupas cilvēkus pret aizkuņģa dziedzera vēža risku, tomēr tas rosina turpināt pētījumus par imūnsistēmas stimulāciju, kā aizkuņģa dziedzera vēža terapiju.

Aspirīna lietošana

Daudzos pētījumos pierādīta aspirīna spēja mazināt risku saslimt ar resnās zarnas, kuņģa un barības vada vēzi. (121, 122). Dažos pētījumos atklāts, ka nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi, arī aspirīns, mazina risku saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi. *Cancer Prevention Study II* (CPS-II), kas norisa ASV no 1982. līdz 2000. gadam, tika iekļauti 987 590 pieaugušie, kas tika anketēti par kaitīgiem faktoriem, ēšanas paradumiem, vides faktoriem, demogrāfiskiem raksturlielumiem. Tika pētīts sakars starp mirstību no aizkuņģa dziedzera vēža un aspirīna lietošanu. Pētījuma laikā bija 4577 aizkuņģa dziedzera vēža saistīti nāves gadījumi. Netika konstatēts sakars starp aspirīna lietošanu un aizkuņģa dziedzera vēzi. Regulāriem aspirīna lietotājiem (>30 reizes mēnesī) RR bija 0,97 (95% TI 0,86 – 1,09). Personām, kas aspirīnu bija lietojuši regulāri un ilgstoši (>20 gadu) netika konstatēta tā protektīvā ietekme (RR 0,96, 95% TI 0,69 – 1,33) uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (123).

Lielā kohortas pētījumā ASV (*Iowa Women's Health Study*), kurā tika iekļauts 28 000 postmenopauzes vecuma sievietes, regulāra aspirīna lietošana (>6 reizes nedēļā) krasi mazināja aizkuņģa dziedzera vēža risku (RR 0,4, 95% TI 0,2 – 0,82) atšķirībā no sievietēm, kas aspirīnu nelietoja (124). 18 gadus ilgā prospektīvā kohortas pētījumā (*Nurses' Health Study*), kurā tika iekļautas 88 378 medicīnas māsas bez vēža anamnēzes, regulāra un ilgstoša (>20 gadu) aspirīna lietošana statistiski ticami paaugstināja risku saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi (RR 1,58, 95% TI 1,03 – 2,43) (125).

Veicot 11 pētījumu metaanalīzi par nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu, arī aspirīna ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība ne

starp personām, kas aspirīnu lietoja regulāri vai neregulāri, ne starp tiem, kas to nelietoja nemaz (126).

Kadmija iedarbība

Eksperimentos ar dzīvniekiem kadmijam konstatētas mitogēniskas īpašības, un tas izraisa aizkuņģa dziedzera šūnu transdiferenciāciju, palielina onkogēnu aktivāciju. Palielināta saskare ar kadmiju ir smēķētājiem, cilvēkiem, kas strādā metālrūpniecībā, saskaras ar pesticīdiem lauksaimniecībā, dedzina atkritumus. Kadmija organismā var nonākt, ēdot dārzeņus, kas auguši piesārņotā augsnē, vai jūras produktus no piesārņota ūdens. Organismā kadmija saistās ar pārnesei olbaltumu metāltionīnu un uzkrājas parenhimatozos orgānos, visvairāk nierēs, aknās, aizkuņģa dziedzerī un plaušās. 1993. gadā Starptautiskā Vēža izpētes aģentūra (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) klasificēja kadmiju un tā sastāvdaļas par potenciāliem cilvēka karcinogēniem. Pētījumu rezultāti pierādījuši kadmija karcinogenitāti plaušu, nieru un prostatas audzēju gadījumā. MEDLINE datubāzē no 1966. līdz 1999. gadam ir 25 pētījumi par palielinātas kadmija ekspozīcijas strādnieku nāves cēloņiem. Piecos pētījumos starp nāves cēloņiem minēts arī aizkuņģa dziedzera vēzis. Veicot šo pētījumu metaanalīzi, standartmirstības attiecība (*SMR – standardized mortality ratio* jeb novēroto nāves gadījumu skaits pret gaidāmo nāves gadījumu skaitu populācijā) bija 166 (95% TI 98 – 280, $p=0,059$). Tas liecina, ka ilgstoši palielināta kadmija ekspozīcija var izraisīt aizkuņģa dziedzera vēzi (127).

Tomēr, lai precīzāk definētu kadmija risku, būtu nepieciešami plašāki pētījumi riska grupu cilvēkiem ar noteiktiem kritērijiem (arī smēķēšanas riska aprēķināšana), lai noteiktu tieši aizkuņģa dziedzera vēža risku.

Gēnu mutācijas

Sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža gēnu mutāciju iedalījums

Jau 1971. gadā ASV zinātnieks Alfrēds Džordžs Knadsons (*Alfred George Knudson*) izvirzīja two – hit hipotēzi, ka vēža attīstībai nepieciešamas divas mutantas alēles, un netieši norādīja uz t.s. ar vēzi saistītiem gēniem. Pētījumus viņš toreiz veica, statistiski analizējot divas retinoblastomas formas – iedzimto un iegūto. Tagad ir zināms, ka karcinogēnēze ir atkarīga gan no onkogēnu aktivācijas, gan audzēju nomācējgēnu inaktivācijas. Parasti *first-hit* ir saistīts ar iedzimtām mutācijām, visbiežāk audzēju nomācējgēnu inaktivāciju, un skar visas organisma

šūnas, bet *second-hit* – ar mutācijām somatiskās šūnās, padarot abas alēles nefunkcionējošas. Sporādiska aizkuņģa dziedzera karcinogēnēze saistīta ar daudzpakāpju attīstību un DNS pārmaiņām somatiskās šūnās. Aizkuņģa dziedzera vēža karcinogēnēzē ietilpst trīs galvenās gēnu mutāciju kategorijas: 1) onkogēnu aktivācija; 2) audzēju nomācējgēnu inaktivācija; 3) t.s. DNS *mismatch repair* gēnu jeb DNS kļūdu labojošo gēnu defekti (213, 214, 216).

Onkogēni

Par cilvēkam sastopamiem audzējiem noskaidroti vismaz 50 onkogēni (149). Visaugstākā incidence onkogēna K-ras (*kirsten rat sarcoma*) mutācijai ir tieši aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, salīdzinot ar jebkuras citas lokalizācijas audzēju. K-ras protoonkogēns, kas lokalizējas 12. hromosomā, kodē mazmolekulāru GTP-saistošo citoplazmas proteīnu, kas regulē šūnu signālceļus starp šūnas membrānā lokalizēto tirozīnkināzi un citoplazmas kināzēm, ietekmējot šūnu pleiotropiskos efektus – proliferāciju, dzīvildzi, migrāciju (151, 152, 154). Normā šis onkogēns ir neaktīvs. K-ras gēna mutācijas atrod 0 – 5% vesela aizkuņģa dziedzera šūnās, 20% hroniska pankreatīta slimnieku, 39% ilgstošiem smēķētājiem, PanIn IA stadijā – 38%, PanIn III stadijā – 87% gadījumu un aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem – 90 – 100% gadījumu (3). Eksperimentos ar grauzēju un cilvēku šūnām novērots, ka rodies K-ras mutācijai, pieaug arī audzēju nomācējgēnu ekspresija, kas ir aizsargmehānisms, un izskaidro gadījumus, kāpēc vesela aizkuņģa dziedzera un K-ras mutācijas gadījumā vēzis neattīstās (155). Šis gēns ir viens no biežākiem, kas tiek izmantots molekulārdiagnostikā, radioloģiskā izmeklēšanā (endoskopiskā retrogrādiskā holangiopankreatogrāfija; endoskopiskā ultrasonogrāfija) un klīniski laboratoriskā izmeklēšanā (3, 44, 143, 144).

Audzēju nomācējgēni

Pretēji mutācijām, kas aktivē protoonkogēnu alēles, kuras fizioloģiski ir neaktīvā stāvoklī, audzēju nomācējgēnu mutācijas pārtrauc pretvēža mehānismus šūnās. Līdzīgi onkogēniem, taču protektīvā veidā tie ietekmē šūnu augšanas regulāciju, diferenciāciju un programmēto šūnu nāvi. Šo gēnu mutācijas bieži atrod t.s. *germline* jeb ar iedzimtām mutācijām saistīta vēža gadījumā (149, 150). Visbiežāk sastopamā audzēju nomācējgēnu mutācija aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā ir p16^{CDKN2A}/p14^{ARF} lokusa homozigotiska delēcija, kas ir 95% aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu (2, 154). 9q21 hromosomas lokusā ir divi radniecīgi audzēju nomācējgēni – INK4a/ARF un CDKN2A, kuru kodējošās sekvenses daļēji

pārklājas. CDKN2A regulē šūnas cikla attīstību, inhibējot ciklīnkināzes D/CDK 4/6 kompleksu, bet ARF darbojas, tieši inhibējot Mdm 2/HDM ligāzes aktivitāti un sekmējot p53 gēna aktivitāti. Šā gēna pārmantotās mutācijas atrod FAMMM sindroma (ģimenes netipiskās ļaundabīgās mola melanomas) gadījumā, tādējādi palielinot aizkuņģa dziedzera vēža risku, taču pretēji ļaundabīgai melanomai, kas tiek pārmantota ar augstu gēna penetranci un agrīnu slimības sākumu, aizkuņģa dziedzera vēža penetrance ir zema un slimības sākums sakrīt ar sporādiska vēža sākumu (parasti pēc 65 gadu vecuma) (154, 156).

Otra biežākā (50 – 75%) audzēju nomācējgēnu mutācija, ko sastop aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā ir p53 mutācija (2, 153, 154). Šis gēns visbiežāk ir bojāts ar t.s. *missense* jeb nukleotīda maiņas mutāciju, un to bieži pavada normālās (*wildtype*) alēles zudums. p53 mutācija biežāk ir aizkuņģa dziedzera vēža karcinoģenēzes vēlīnās stadijās. p53 proteīns ir neefektīvs (disfunkcionāls) vairumā vēžu lokalizāciju. Pat tad, ja pats p53 gēns nav mutants, tā regulators p16^{CDKN2A} bieži ir bojāts. Turklāt jebkura vēža veida gadījumā p53 gēna disfunkcija korelē ar sliktu terapijas efektu un sliktu prognozi, tāpēc nākotnē viens no molekulārterapijas mērķiem būtu p53 funkcijas atjaunošana (146, 157). p53 proteīns ir galvenais proteīns, kas piedalās dažādu stresa izraisītu bojājumu (DNS bojājuma, hipoksijas, šūnu cikla pārmaiņu) likvidācijā. Specifiski molekulārie patoģenēzes mehānismi atkarā no stresa un šūnu tipa aktivē p53 gēnu, kas savukārt izraisa konkrētu atbildreakciju, piemēram, šūnu apoptozi, novecošanu vai augšanas apstāšanos. Lai gan šis gēns tiek intensīvi pētīts, joprojām tā galīgā nozīme karcinoģenēzē nav pilnīgi skaidra (157). Šā gēna pārmantotās mutācijas atrod Fraumeni (*Li-Fraumeni*) sindroma gadījumā, kas izpaužas ar dažādu ļaundabīgu audzēju predispozīciju, taču aizkuņģa dziedzera vēzi sastop reti.

Vēl viens audzēju nomācējgēns, kuru atklāja samērā nesen (1990. gadu vidū) un kura pārmaiņas atrod apmēram 55% aizkuņģa dziedzera audzēju, ir SMAD4 (DPC4) gēns, kas visbiežāk ir mainīts mutācijas vai delēcijas dēļ. To parasti sastop audzēja karcinoģenēzes vēlīnās stadijās (147). Šā gēna kodētajam transkripcijas faktoram ir nozīme TGF – β regulācijā. TGF – β darbība saistīta ar šūnas augšanas inhibēšanu, apstādinot šūnas cikla G1. Jaunākie eksperimentālie pētījumi liecina, ka SMAD4 gēnam ir nozīme arī audzēja augšanas nomākšanā, mazinot VEGF ekspresiju un palielinot trombospondīna – 1 ekspresiju (158). Tāpat kā p53 mutācijas gadījumā, arī SMAD4 mutācijas ekspresija korelē ar agresīvāku audzēja augšanu un mazāku dzīvildzi (159).

Retākas audzēju nomācējgēnu mutācijas ir BRCA2 gēnā, kurš lokalizējas 13q hromosomā un kura proteīns, regulējot DNS labošanu (*repairing*), nodrošina genoma stabilitāti. Šūnās ar bojātu šā gēna produktu pakāpeniski uzkrājas šūnai letālas hromosomu aberācijas, un tās iet bojā. Pārmantotas BRCA2 gēna mutācijas saistītas ar agrīnu ģimenes

krūts vai olnīcu vēža predispozīciju. Vairāki pētījumi pierādījuši paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku (sk. pārmantota aizkuņģa dziedzera vēža aprakstu). Sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā šo mutāciju sastop 7 – 10% gadījumu (2, 154). Vēl iespējams audzēja nomācējgēns ir LKB1/STK1 gēns, kurš lokalizējas 19p13 hromosomā un kura pārmantotas mutācijas sastop Pēca-Jēghersa sindroma gadījumā, palielinot arī aizkuņģa dziedzera vēža risku (160). Kā darbojas šā gēna transkripcijas produkti, nav skaidrs. Sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā šā gēna mutācijas ir apmēram līdz 5% gadījumu.

DNS *mismatch repair* gēnu jeb DNS replikācijas kļūdu labojošo gēnu mutācijas

DNS *mismatch repair* gēnu mutācijas, no kurām biežākās MLH1 un MSH2 gēnu mutācijas sastopamas līdz 4% aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu (2). Pārmantotu šā gēna mutāciju sastop pārmantotā nepolipoza kolorektāla vēža (HNPCC – *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) un 2. Linča (*Lynch II*) sindroma gadījumā, kas raksturojas ar paaugstinātu kolorektālā un citu vēža veidu (olnīcu, dzemdes, aizkuņģa dziedzera, tievo zarnu, kuņģa, urīnpūšļa un krūts vēža) risku (2, 154, 161).

Summējot iepriekš aprakstīto par sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža raksturīgām mutācijām un karcinogēnēzi, var secināt, ka tā ir sarežģīta daudzpakāpju sistēma ar multiplām dažādu gēnu mutācijām, kuru darbība tikai nedaudzos gadījumos ir noskaidrota samērā precīzi (pavisam aizkuņģa dziedzera vēža aprakstītos minētas ~ 88 gēnu mutācijas). Tas tikai atkārtoti pierāda, ka šā vēža karcinogēnēzē būtiska nozīme ir vairāku gēnu mutācijām jeb mutāciju uzkrāšanai, gēnu penetrancei, kā arī ārējās vides faktoru mijiedarbībai. Turpmāka molekulāro mehānismu izpēte sniegs vairāk informācijas gan diagnostikā, gan jaunu terapijas metožu izveidē.

Aizkuņģa dziedzera vēža pārmantotās formas

Pārmantotais aizkuņģa dziedzera vēzis (FPC – *familial pancreatic cancer*).

1.1. tabula

Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža kritēriji

Vašingtonas universitātes iedalījums <i>(Efthimiou E., Brentnal, T.A. et al. Gut, 2001, vol. 48, p. 143 – 147)</i>	Personas ar diviem vai vairāk pirmās pakāpes radiniekiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi
	Persona ar vienu pirmās pakāpes radnieku, kas saslimis ar aizkuņģa dziedzera vēzi pirms 50 gadu vecuma
	Persona ar diviem vai vairāk otrās pakāpes radiniekiem, kam aizkuņģa dziedzera vēzis attīstījies agrīnā vecumā
EUROPAC (<i>European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases</i>) kritēriji <i>(Vitone L. et al. Best Practice & Clinical Gastroenterology, 2006, vol. 20, p. 253 – 283)</i>	Ģimene ar vismaz diviem pirmās pakāpes radiniekiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi bez citu ar pārmantotu audzēju sindromu saistītām pazīmēm

Pēc ASV statistikas datiem, pārmantotais jeb ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis veido apmēram 5 – 10 % no visiem aizkuņģa dziedzera vēža gadījumiem (8, 129). Eiropas statistikas dati liecina, ka Vācijā pārmantots aizkuņģa dziedzera vēzis ir apmēram 3,5%, bet Itālijā – 7,1% gadījumu (133, 215). Aizvien vairāk ir pierādījumu, ka pat šķietami sporādiski aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi var tikt saistīti ar pārmantotiem ģenētiskiem faktoriem (*genetic susceptibility*) un otrādi (129, 134, 137 – 139). Tādēļ „vainīgo gēna(u)” atklāšana varētu veicināt savlaicīgu uzraudzības un skrīninga plānu izstrādāšanu riska grupu personām. FPC ir autosomāli dominanta pārmantojama slimība ar augstu gēnu penetranci. Līdz šim vēl nav noskaidrots gēns, kura mutācijas varētu izraisīt šo sindromu, jo aizkuņģa dziedzera vēzis nav bieža slimība (piemēram, salīdzinot ar krūts vēža prevalenci), tāpēc nav pietiekami daudz slimnieku gēnu mutāciju vērtēšanai. Tāpēc FPC reģistrs izveidots gan Ziemeļamerikā (NFPT – *National Familial Pancreatic Tumor Registry*), gan EUROPAC Eiropā. EUROPAC ir lielākais Eiropas iedzimto aizkuņģa dziedzera slimību reģistrs ar pētījumu centru Liverpūles universitātē. Līdz 2005. gadam šajā reģistrā bija iekļautas 159 ģimenes ar FPC. Arī Latvija ir šā reģistra dalībvalsts.

Lai gan veikti ļoti daudzi pētījumi par gēnu mutācijām aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā un dažādas gēnu mutācijas konstatētas lielākā vai mazākā skaitā, joprojām specifisks gēns, kas nosaka pārmantoto jeb ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzi, nav atklāts (132, 166, 184). No plašāk izpētītām FPC mutācijām būtu minama BRCA2 mutācija. Kā konstatēja BRCA2

mutācijas saistību ar aizkuņģa dziedzera vēzi? Bija zināms, ka šī gēna mutācija sastopama iedzimtā krūts vēža gadījumā. 1997. gadā Islandē tika pētīta BRCA2 gēna 999del5 mutācija 632 krūts vēža slimniece un 30 krūts vēža slimniekiem. BRCA2 mutācija tika konstatēta 49 (7,7%) gadījumos sievietēm, pie tam biežāk (24%) gados jaunākām (<40 gadu), un 12/30 (40%) vīriešiem. Savukārt tā bija tikai trim no 520 kontrolgrupas dalībniekiem (0,6%). No 61 cilvēka ar BRCA2 mutāciju tika ievākta arī ģimenes onkoloģiskā anamnēze par pirmās, otrās un trešās pakāpes asinsradiniekiem, starp kuriem tika atklāti 17 aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi (RR 2,18, 95% TI 1,27 – 3,48), kas liecina, ka šai mutācijai varētu būt nozīme aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā (162). Par BRCA2 mutācijas pētījumiem FPC gadījumā sk. diskusijas daļā.

BRCA2 mutācija pētīta ne tikai saistībā ar FPC, bet arī ar caurmēra sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža risku. Nīderlandē retrospektīvā kohortas pētījumā tika analizētas 139 ģimenes ar BRCA2 mutāciju (1811 dalībnieku no kuriem 303 bija BRCA2 mutācijas nēsātāji). Tika analizēts novēroto un populācijā gaidāmo audzēju relatīvais risks ar 95% ticamības intervālu. Paaugstināts risks tika novērots aizkuņģa dziedzera vēzim (RR 5,9, 95% TI 3,2 – 10,0), prostatas, kaulu un rīkles audzējiem. Pie tam statistiski ticama atšķirība bija tikai vīriešiem ar augstāku risku saslimt pirms 65 gadu vecuma. Kumulatīvais risks sievietēm līdz 80 gadu vecumam bija 2,8% (95% TI 0,9 – 4,7), vīriešiem 6,9% (95% TI 3,8 – 10,0) (171).

2006. gada decembrī internetā tika publicēti jauni dati par, iespējams, FPC gēna atklāšanu. ASV, Vašingtonas un Pitsburgas universitātē, tika analizēta X ģimene, kurā aizkuņģa dziedzera vēzis tika pārmantots autosomāli dominantā veidā ar augstu gēna penetranci. Četrās paaudzēs tika konstatēti deviņi aizkuņģa dziedzera vēža gadījumi un 9 PanIN (2. un 3. pakāpe). Genotipējot 35 šās ģimenes locekļus, tika iezīmēts 4q32 – 34 hromosomas lokuss, kurā bija apmēram 250 gēnu (33). Tālāk tika sekvencēti potenciāli iespējamie 20 kandidātģēni, kuros varētu būt mutācija, ko pārmanto X ģimenes locekļi. Tikai t.s. palladīna gēnā tika konstatēta mutācija. Palladīns ir liels gēns (432 Kb) ar 31 eksonu. Aprakstītas vismaz trīs palladīna izoformas. Pēc jaunākiem datiem palladīns varētu būt protoonkogēns. Palladīna proteīns piedalās šūnu citoskeleta veidošanā un šūnas kustīguma nodrošināšanā (sk. iepriekš aizkuņģa dziedzera vēža patogenēzes aprakstu). Palladīna gēna noteikšanā bija pieejams X ģimenes 28 locekļu ģenētiskais materiāls: trīs bija ar aizkuņģa dziedzera vēzi, deviņi – ar dažādām PanIN stadijām un 16 neskarti indivīdi. Gēna mutācija tika konstatēta visiem aizkuņģa dziedzera vēža un PanIN slimniekiem, bet nevienam neskartam indivīdam. Tika pārbaudīta arī palladīna RNS ekspresija no 16 sporādiska aizkuņģa dziedzera audiem, 4 PanIN audiem (divi paraugi no X ģimenes, divi – no citas FPC ģimenes), deviņi paraugi no sporādiska vēža histoloģiski normāliem audiem, kas atradās blakus vēža audiem un

seši vesela aizkuņģa dziedzera audu paraugi. Palladīna ekspresija tika konstatēta un palielinājās no PanIN I stadijas līdz pat aizkuņģa dziedzera vēža audiem, kur tā bija vispilgtākā, kā arī tika atklāta histoloģiski veselos audos blakus vēža audiem (33, 34). Veselos audos palladīna ekspresiju nenovēroja. Tāpēc varēja secināt, ka šā gēna ekspresija izpaužas ļoti agrīni – pat histoloģiski veselos audos, kas atradās pie vēža, kā arī gan pārmantota, gan sporādiska vēža gadījumā. Jautājumi, uz ko būtu jāatbild nākotnē – vai palladīna mutācijai somatiskās šūnās ir nozīmē sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā, un kā notiek šā gēna aktivācija? Kā palladīna proteīns mijiedarbojas ar citiem onkogēnu un audzēju nomācējgēnu zināmiem proteīniem?

Taču, kā jau zinātnē nereti gadās, veicot pētījumus citos centros, lai apstiprinātu vai noliegtu jauno atklājumu, 2007. gada aprīļa *PloS Medicine* e–publikācijās internetā bija publicēti dati no EUROPAC pētījumu centra. Pētījumā par šo mutāciju tika analizēti 74 FPC ģimeņu personu DNS paraugi, taču nevienā palladīna mutācija netika konstatēta. Papildus tika sekvecēti DNS paraugi no 14 personām ar FAMMM–PC sindromu (arī aizkuņģa dziedzera vēzi anamnēzē) un deviņiem sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, kas jaunāki par 50 gadiem. Arī šais paraugos palladīna mutācija netika konstatēta ne homozigotiskā, ne heterozigotiskā stāvoklī (35, 36).

Pārmantotais pankreatīts

Pārmantotais pankreatīts klīniski izpaužas ar atkārtotam vēdersāpju lēkmēm, kas bieži sākas agrīni, pat bērnībā. Slimība tiek pārmantota autosomāli dominantā ceļā un katjoniskā tripsinogēna gēna mutāciju atrod 70% gadījumu. Šiem cilvēkiem relatīvais aizkuņģa dziedzera vēža risks sasniedz 100%, un kumulatīvais vēža risks līdz 70 gadu vecumam – 40% (99, 128) (*sīkāku informāciju sk. aprakstā par riska faktoriem – hronisks pankreatīts*).

Cistiskā fibroze

Cistiskā fibroze ir visbiežāk pārmantotā vielmaiņas slimība baltās rases cilvēkiem ar incidenci 1:2500, savukārt heterozigotiskie mutācijas nesātāji veido 4% populācijas. CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) gēnā konstatēts vairāk nekā 1000 mutāciju, no kurām aptuveni 50% gadījumu ir delta–F–508 mutācija. Šī slimība skar elpceļus (recidivējošs bronhīts un plaušu emfizēma), 85% gadījumu attīstās hronisks pankreatīts ar eksokrīnu aizkuņģa dziedzera mazspēju. Tā kā aizkuņģa dziedzera vēža incidence šiem cilvēkiem ir zema, ir grūti aprēķināt paredzamo risku CFTR mutācijas gadījumā (3, 161).

Lielā retrospektīvā kohortas pētījumā ASV un Kanādā tika analizēti 28 511 cistiskās fibrozes slimnieku, lai noteiktu vēža risku. Tika novēroti 37 dažādas lokalizācijas vēža gadījumi ar risku (novēroto slimnieku skaita attiecība pret gaidāmo) 0,8 (95% TI 0,6 – 1,1), kas atbilst vispārējai saslimstībai populācijā, bet paaugstināts risks bija gremošanas trakta audzējiem. Tika konstatēti 13 audzēji, kas veidoja risku 6,5 (95% TI 3,5 – 11,1). Diviem cilvēkiem pirms 40 gadu vecuma tika konstatēts aizkuņģa dziedzera vēzis (OR 31,5 pret kontrolgrupu) (175). Interesants pētījums tika veikts Mejo klīnikā ASV no 2003. līdz 2004. gadam. Vispirms pilotprojektā tika analizēti 33 aizkuņģa dziedzera vēža DNS paraugi, lai noteiktu CFTR mutāciju. Diviem cilvēkiem (6%) tika konstatēta CFTR delta-F-508 mutācija, pie tam abi bija jaunāki par 60 gadiem. Tādēļ, lai noteiktu CFTR mutācijas incidenci jauniem cilvēkiem, tika veidots lielāks pētījums, kurā iekļāva aizkuņģa dziedzera vēža slimniekus, kas jaunāki par 60 gadiem. 14 cilvēkiem (8,4%) tika konstatēta pozitīva atrade, bet kontrolgrupā – 217 personām no 5349 (4,1%), proti, OR 2,18 (95% TI 1,24 – 3,29, p=0,006). Tika secināts, ka CFTR mutācijas nesātājiem ir divreiz lielāks aizkuņģa dziedzera vēža risks pirms 60 gadu vecuma (176). Tomēr, ņemot vērā mazo aizkuņģa dziedzera vēža skaitu cistiskās fibrozes gadījumā, ir grūti aprēķināt patieso CFTR mutācijas risku izraisīt aizkuņģa dziedzera vēzi.

Ģimenes netipiskā multiplā mola melanoma (FAMMM)

FAMMM ir autosomāli dominanta slimība, kas izpaužas ar multiplām, displastiskām dzimumzīmēm, ļaundabīgās melanomas saslimšanas gadījumiem ģimenē, paaugstinātu citu audzēju risku dzīves laikā. Šo sindromu izraisa pārmantota mutācija audzēju nomācējgēnā p16^{CDKN2A}, kas lokalizējas 9. hromosomā p21 (183, 203, 204, 205).

Lai noteiktu aizkuņģa dziedzera vēža risku, Nīderlandē, Leidenes universitātē pētījumā tika iekļautas 27 ģimenes ar aizdomām par FAMMM. Pārmantotā p16 gēna 19bp delēcija otrā eksonā, saukta arī par *p16*-Leidenes mutāciju, tika atrasta 19 ģimenēs, 86 cilvēkiem. Septiņās ģimenēs 15 cilvēkiem tika atklāts aizkuņģa dziedzera vēzis, kas bija otrs biežākais audzējs aiz ļaundabīgās melanomas. Slimnieku vidējais vecums bija 58 gadi (38 – 77 gadi). Kumulatīvais aizkuņģa dziedzera vēža risks līdz 75 gadu vecumam tika vērtēts kā 17%. Astoņām ģimenēm bez p16-Leidenes mutācijas aizkuņģa dziedzera vēzis netika atrasts, kas norāda, ka p16 mutācijas nēsātājiem ir krietni lielāks aizkuņģa dziedzera vēža risks, un šie cilvēki būtu iekļaujami riska grupā (177). Otrs pētījums, kas to atkārtoti apstiprināja tika veikts ASV, Kreitonas universitātē, kur no 159 ģimenēm ar aizkuņģa dziedzera vēzi 19 (12%) ģimenēs tika konstatētas FAMMM fenotipiskās pazīmes. No šīm ģimenēm, astoņās (visās tika atrasta pārmantotā p16 mutācija) ģimenes locekļiem tika konstatēts gan FAMMM, gan aizkuņģa

dziedzera vēzis, bet četriem cilvēkiem vienlaikus bija gan aizkuņģa dziedzera vēzis, gan melanoma. Šī saistība tika aprakstīta kā jauns neoplastisks sindroms – FAMMM–pancreatic carcinoma (FAMMM–PC) (178).

Pēca – Jēghersa sindroms

Šis sindroms ir rets un izpaužas ar autosomāli dominantu pārmantošanas ceļu un mainīgu gēna penetranci. Pirmais šo sindromu 1921. gadā aprakstīja Pēcs (*Peutz*), kas kādai nīderlandiešu ģimenei ievēroja sakaru starp lūpu un mutes dobuma gļotādu hiperpigmentāciju un polipiem tievajās zarnās. 50% slimnieku atrod LKB1/STK11 gēna pārmantotu mutāciju, kas lokalizējas 19p13. hromosomā un kodē serīna un treonīna kināzi. Klīniski sindroms izpaužas ar hamartomas tipa polipu veidošanos gastrointestinālajā traktā, ādas un gļotādu hiperpigmentāciju (īpaši ap lūpām un mutes dobumā) un paaugstinātu gastrointestinālo, kā arī ekstragastrointestinālo audzēju risku. Aptuveni 50% slimnieku mirst nesasnieduši 57 (vidēji 42,9) gadu vecumu. Kumulatīvais audzēju risks 15 – 64 gadu vecumā ir 93%, no kuriem lielākais risks ir krūts vēzim (54%), resnās zarnas vēzim (39%), aizkuņģa dziedzera vēzim (36%), kuņģa vēzim (29%) (179, 180).

ASV, Džona Hopkina slimnīcā, tika veikta 210 Pēca-Jēghersa slimnieku analīze, lai noteiktu audzēju risku, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Statistiski ticams audzēju risks tika pierādīts aizkuņģa dziedzera vēzim (RR 132, 95% TI 44 – 261), barības vada vēzim (RR 57, 95% TI, 2,5 – 557), kuņģa vēzim (RR 213, 95% TI, 96 – 368), tievās zarnas vēzim (RR 520, 95% TI 220 – 1306), resnās zarnas vēzim (RR 84, 95% TI 47 – 137), pārējiem audzējiem (plaušu, krūšu, dzemdes, olnīcu), lai gan statistiski ticami, tomēr mazāk, statistiski ticams risks netika pierādīta sēklinieku un dzemdes kakla vēzim (180).

Ģimenes pārmantotais krūts un olnīcu vēzis

Ģimenes pārmantoto krūts un olnīcu vēzi izraisa pārmantotās BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas. (*Sīkāk par BRCA2 mutācijas nozīmi aizkuņģa dziedzera vēžagadījumā sk. iedzimtā ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža apakšnodaļā*).

Arī BRCA1 gēns, tāpat kā BRCA2 gēns, pieder pie audzēju nomācējgēniem. BRCA1 gēnu atklāja 1994. gadā, un tas lokalizējas 17. hromosomas garajā plecā, 21. pozīcijā. Tāpat kā citi audzēju nomācējgēni, tas piedalās šūnu dalīšanās regulācijā, nepieļaujot nekontrolētu šūnu dalīšanos. Uz krūšu epitēliju tas iedarbojas, inhibējot tā proliferāciju. Pierādīts, kā šā gēna mutācija saistīta ar paaugstinātu krūts un olnīcu vēža risku (185, 189, 195).

Lai izpētītu, vai mutācija šai gēnā rada paaugstinātu arī citu audzēju risku, Lielbritānijā tika veikts plašs starptautisks, daudzcentru kohortas pētījums, kurā tika iekļautas 699 ģimenes ar 11 847 dalībniekiem. Iekļaušanas kritēriji bija krūts un/vai olnīcu vēzis ģimenes anamnēzē, un vismaz viens BRCA1 mutācijas nēsātājs. Pētījumā piedalījās 7106 sievietes un 4741 vīrietis. 1928 sievietēm un 11 vīriešiem bija krūts vēzis, 876 sievietēm olnīcu vēzis. 2245 (18,9%) bija BRCA1 mutācijas nēsātāji, 9,3% mutācija netika konstatēta, bet atlikušie 71,7% netika pārbaudīti. Pētījums beidzās 1999. gadā. RR risks tika aprēķināts, novēroto vēža gadījumu skaitu pretstatot pret gaidāmajam gadījumu skaitam kohortā (pēc attiecīgā vēža incidences populācijā). Analizējot caurmēra jebkura vēža risku, RR mutāciju nēsātājiem bija tuvu gaidītam (RR 0,95, 95% TI 0,81 – 1,12), bet BRCA1 mutācijas nēsātājiem krietni lielāks – RR 2,3, 95% TI 1,93 – 2,75 (pie tam netika iekļauts olnīcu un krūts vēža risks). Personām bez BRCA1 mutācijas RR bija 1,09, 95% TI 0,92 – 1,3. BRCA1 mutācijas nēsātājiem palielināts pārējo audzēju risks statistiski ticami tika konstatēts zarnu (RR 2,03), aknu (RR 4,06), aizkuņģa dziedzera (RR 2,26, $p=0,004$), dzemdes (RR 2,65) un dzemdes kakla vēzim (RR 3,72), neprecizētas etioloģijas citiem audzējiem (RR 7,4). Mutāciju nēsātājiem aprēķinātais kopējais relatīvais vēža risks bija lielāks tiem, kas jaunāki par 65 gadiem, pie tam tikai sievietēm (RR 2,62, 95% TI 2,15 – 3,18, $p<0,01$), un RR sievietēm līdz 65 gadu vecumam bija spīgtāks aizkuņģa dziedzera (RR 3,10), dzemdes kakla (RR 3,84) un dzemdes vēzim (RR 3,4) (173).

Vēl viens pētījums, kas pierāda BRCA1 nozīmi ne tikai pie pārmantota, bet arī sporādiska vēža gadījumā, veikts Vācijā, Hanoveras un Ulmas universitātes slimnīcās, kur tika analizēti sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža, hroniska pankreatīta un kontrolgrupas audu paraugi, lai konstatētu normālu BRCA1 ekspresiju RNS un proteīnu līmenī. Mazināta BRCA1 ekspresija tika konstatēta aizkuņģa dziedzera vēža audu paraugos, bet ne kontrolgrupas un hroniska pankreatīta audu paraugos. Turklāt viena gada dzīvildze bija labāka cilvēkiem ar normālu *BRCA1* proteīna pozitīvu ekspresiju, nekā personām ar samazinātu vai negatīvu BRCA1 proteīna ekspresiju ($p=0,02$) (170, 196).

Tāpēc var secināt, ka gan BRCA2, gan BRCA1 gēnu mutācijas var radīt lielāku aizkuņģa dziedzera audzēja risku gan pārmantota, gan sporādiska vēža gadījumā, īpaši jaunākiem cilvēkiem.

Pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis (*hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC*)

HNPCC ir autosomāli dominanti pārmantota slimība, kas izpaužas ar agrīna (pirms 45 gadu vecuma), kolorektāla, pārsvarā resnās zarnas labās puses (70% proksimāli no *flexura lienalis*) vēža attīstību. HNPCC iedala divās grupās: 1. Linča (*Lynch I*) sindroms, kas izpaužas tikai ar kolorektāla vēža attīstību, un *Lynch II* sindroms, kur attīstās gan kolorektāls, gan arī citi vēža veidi (aizkuņģa dziedzera, kuņģa, olnīcu, dzemdes, urīnpūšļa un tievās zarnas audzēji) (161). HNPCC izraisa pārmantotas mutācijas DNS *mismatch repair* gēnos hMLHI (lokalizējas 3. hromosomā) un *hMSH2* gēnā, kas lokalizējas 2. hromosomā. Šīs mutācijas HNPCC gadījumā sastop 90% gadījumu. Aprakstītas arī retāk sastopamas mutācijas (MSH6, PMS1 un PMS2) (3, 161). Aizkuņģa dziedzera vēzis nepieder pie biežāk sastopamiem audzējiem 2. Linča (*Lynch II*) sindroma gadījumā. To apstiprinājis gan pētījums Somijā, apsekojot 40 ģimenes ar HNPCC (293 mutācijas nesātāji), gan arī ASV, Kreitonas universitātes pētījums ar 23 HNPCC ģimenes radniekiem, apsekojot 1300 augsta riska personu gadījumā. Abu pētījumu mērķis bija precizēt vēža sastopamības spektru un biežumu HNPCC gadījumā (181, 182).

DARBA MĒRĶIS

Promocijas darba mērķis ir analizēt riska faktorus un pārmantoto gēnu mutāciju biežumu aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem Latvijā, lai izstrādājot kontroles kritērijus, varētu apzināt augsta riska personas, kas, pēc izstrādāta skrīninga protokola, tiktu uzraudzītas monitorētas) agrīnākai aizkuņģa dziedzera vēža atklāšanai.

Darba uzdevumi

1. Noteikt un analizēt iespējamus riska faktorus (smēķēšana, alerģija, ģimenes onkoanamnēze) aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem un kontrolgrupai.
2. Pārmantoto mutāciju (BRCA1, ARLTS1 gēnu prevalējošās mutācijas, CDNK2A, STK11 gēnu mutācijas) noteikšana un analīze aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem un kontrolgrupai.
3. Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža biežuma noteikšana. Raksturīgo gēnu mutāciju analīze pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem.

Darba posmi

1. Anketas par aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtību un riska faktoriem izstrāde (anketas paraugu sk. pielikumā). Slimnieku piekrišanas anketas (latviešu un krievu valodā) izveidošana (sk. pielikumā). Anketa tika izveidota sadarbībā ar Karolinskas Institūta Huddinges universitātes slimnīcas Gastrocentru (prof. *J. Permert, B. Isaksson*).
2. Slimnieku ar aizkuņģa dziedzera vēža diagnozi atlase. Kontrolgrupas (bez vēža diagnozes) atlase. Piekrišanas anketas parakstīšana. Anketas par aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtību un riska faktoriem izpildīšana. Izredžu attiecības (OR), 95% ticamības intervāla un p vērtības noteikšana iespējamiem aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoriem (smēķēšana, alerģija, ģimenes onkoanamnēze).
3. Personu asins paraugu ņemšana pārmantoto gēnu mutāciju (BRCA1 gēna prevalējošo mutāciju, CDKN2A, STK11 un ARLTS1 prevalējošo mutāciju) noteikšanai. Izredžu attiecības (OR), 95% ticamības intervāla un p vērtības noteikšana aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem un kontrolgrupai iespējamā aizkuņģa dziedzera vēža riska noteikšanai.

4. Iedzimtā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku atlase un ciltskoka analīze, asins paraugu ņemšana BRCA2 mutāciju noteikšanai.

SLIMNIEKI UN IZMANTOTĀS METODEDES

Pētījums ilga no 2002. līdz 2007. gadam. Pētījuma norises vietas bija Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca un Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs. Pētījuma veikšanai tika saņemta Latvijas Kardioloģijas institūta klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komisijas atļauja Nr. 261103-67.

Šis ir analītisks, gadījumu kontroles pētījums. Kontrolgrupa tika veidota pēc tā paša dzimuma un vecuma attiecības kā slimnieku grupa.

Pirmajā posmā tika veikta slimnieku ar diagnozi – aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma – atlase. Pētījumā tika iekļautas personas, kam diagnoze tika apstiprināta, balstoties uz

- histoloģiskās un/vai citoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem;
- laparotomijas atradi;
- klīnisko atradi (mehāniska dzelte, sāpju sindroms, novājēšana utt.), laboratoriskiem datiem (onkomarķieri CEA, CA 19-9), radioloģiskiem izmeklējumiem (US, DT, MRI, ERHP u.c.).

Pētījumā tika iekļauti slimnieki ar histoloģiski un/vai citoloģiski pierādītu aizkuņģa dziedzera vēzi vai vismaz diviem radioloģiskiem un/vai invazīviem izmeklējumiem, kas apstiprina diagnozi (piemēram, ultrasonogrāfija un ķirurģiska atrade vai datortomogrāfija un magnētiskās rezonanses izmeklēšana) (sk. 3.1. tab.). Personas ar nepārlicinošu aizkuņģa dziedzera vēža diagnozi pētījumā netika iekļautas.

3.1. tabula

Diagnostisko izmeklējumu biežums (%) aizkuņģa dziedzera vēža diagnostikā

Izmeklējums	Slimnieku skaits (%)
Histoloģija/citoloģija	89 (47%)
Ķirurģiskā atrade	98 (52%)
Ultrasonogrāfija	130 (69%)
Datortomogrāfija	124 (66%)
Endoskopiskā ultrasonogrāfija	30 (16%)
Magnētiskās rezonanses izmeklēšana	32 (17%)
Endoskopiskā retrogrādiskā holangiopankreatogrāfija	18 (9,5%)
Onkomarķieri: CA 19-9, CEA	66 (35%)
Ezofagogastroduodenoskopija	20 (11%)

Pētījumā tika iekļauti 188 slimnieki (87 sievietes un 101 vīrietis) ar pierādītu aizkuņģa dziedzera vēzi, kā arī 188 (87 sievietes un 101 vīrietis) kontrolgrupas personas (bez onkoloģiskas diagnozes).

Otrajā posmā abu grupu dalībnieki pirms anketas izpildīšanas parakstīja piekrišanas formu līdzdalībai pētījumā. Abu grupu dalībnieki izpildīja anketu par aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtību un riska faktoriem.

Anketā tika iekļauti šādas jautājumu grupas:

- personas dzimšanas dati; dzīvesvieta; izglītība; ģimenes stāvoklis (māsu, brāļu, bērnu skaits);
- aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtība ģimenē (kuram pirmās pakāpes asinsradniekam, kādā vecumā, kā un kur diagnosticēts);
- citi audzēji ģimenes anamnēzē (kuram no asinsradniekiem, kāda veida audzējs, kādā vecumā, kā un kur diagnosticēts);
- alerģiskās slimības anamnēzē un pašreiz (atopiskā alerģija – siena drudzis, putekļu alerģija, dzīvnieku izcelsmes alerģijas, kukaiņu kodumi, atopiskais dermatīts; bronhiālā astma; kontaktekzēma; pārtikas, medikamentoza alerģija), to diagnostika, lietotā ārstēšana;

- smēķēšana (vai smēķējis jebkad; cik ilgs smēķēšanas stāžs – paciņgadi; kad pārtraucis smēķēšanu). Par bijušiem smēķētājiem tika uzskatītas personas, kas nebija smēķējušas vismaz pusgadu.

Ja personai tika konstatēta aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtība (pēc EUROPAC kritērijiem – ģimenē vismaz divi pirmās pakāpes asinsradinieki ar aizkuņģa dziedzera vēzi), tā tika iekļauta EUROPAC pētījumā, kur papildus pēc EUROPAC atsūtītām anketām sīki tika analizēta ģimenes slimību anamnēze, personas slimības anamnēze, ēšanas paradumi, kaitīgi ieradumi utt.

Trešajā posmā no 90 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem ar EDTA vakutaineri tika paņemti 6 ml venozo asiņu, kas nosūtīti uz Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centru pārmantoto gēnu mutāciju analīzēm.

Genoma DNS no aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku asinīm tika izolēta, izmantojot DNS izdalīšanu ar fenola un hloroforma metodi, bet no kontrolgrupas dalībniekiem – ar izsālīšanas metodi. Kontrolgrupu veidoja 640 cilvēki (ambulatoriski slimnieki ar traumatoloģiskām un/vai neiroloģiskām slimībām, asins donori). Kontrolgrupas dalībnieku vidējais vecums bija aptuveni 54 gadi, sīkāki dati par šiem cilvēkiem nav pieejami.

Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku izolētās DNS paraugi tika analizēti, lai noteiktu šādas mutācijas:

- 1) 90 slimniekiem – BRCA1 gēna prevalējošās mutācijas Latvijā (5382insC, 4154delA, 300T>G un 185delAG). Kontrolgrupai (640 slimniekiem) tika analizētas 5382insC un 4154delA mutācijas;
- 2) 90 slimniekiem (arī jaunākiem par 65 gadiem vai ar pozitīvu citu audzēju ģimenes anamnēzi) – pilna CDKN2A gēna kodējošā sekvenca (kodē p16 proteīnu); piegulošās intronu sekvences. 39 slimniekiem – CDKN2A gēna 1β alternatīvā eksona, kas kodē p14^{ARF} sekvenca,
- 3) 90 slimniekiem (arī jaunākiem par 65 gadiem vai ar pozitīvu citu audzēju ģimenes anamnēzi) - STK11 gēna 3. eksona mutācijas,
- 4) 90 slimniekiem - ARLTS1 gēna prevalējošās mutācijas (Pro131Leu, Cys148Arg un Trp149Stop). Kontrolgrupā tika analizēti 256 DNS paraugi, dalībnieku vidējais vecums bija 57 gadi.

DNS ekstrakcija ar fenola un hloroforma metodi.

1. Šūnas tiek lizētas ar STEL šķīdumu (atkarā no šūnu daudzuma), un DNS izdala ar piesātinātu un neitralizētu fenolu (15 min).
 2. Centrifugē, tad materiālu ar DNS savāc līdz interfāzei un pārnes tīrā stobriņā.
 3. Pievieno hloroformu, DNS ekstraģē 10 min.
 4. Centrifugē, materiālu ar DNS savāc, nepaņemot līdzī neko no interfāzes.

- Izgulsnē ar etilspirtu, izdalīto DNS centrifugē vai uztin uz stikla nūjiņas, vispirms noskalo 70%, tad 96% etilspirta šķīdumā.
- Apžāvē, ievieto TEN buferī un izšķīdina.

Izmantotie reaģenti:

NaCl Reahim

Tris Serva

EDTA Serva

SDS Serva

LiCl Reahim

NH₄COOH Reahim

RNaze Sigma

Fenols Reahim, destilēts, glabāts sasaldēts, pirms lietošanas piesātināts 0,1 M Tris pH 8,0.

Izmantotie šķīdumi

- STEL*: 0,2% SDS, 10 mM Tris HCl pH 7,5, 10 mM EDTA, 100 mM LiCl.
- PPS*: 8 M amonija acetāts, pH ~7 – 7,5.
- RNazeA* 0,1 mg/ml (gatavo 2,5 mg/ml, karsē 1 h verdošā ūdenī).
- TEN*: 10 mM Tris pH 7,6, 1 mM EDTA, 15 mM NaCl.

DNS ekstrakcija ar izsālīšanas metodi

Genoma DNS izdalīšana no 6 – 12 ml asiņu (vakutainerī ar EDTA).

- Asinīm pievieno buferi šūnu lizēšanai, sajauc un atstāj 15 min pie 4 °C.
- Centrifugē 4000 rpm 15 min.
- Nogulsnes skalo ar 30 ml fizioloģiskā šķīduma 2 – 3 reizes, līdz nogulsnes ir baltas.
- Nogulsnes resuspendē 5 ml bufera A (10 mM Tris pH 8,0; 400 mM NaCl; 2 mM EDTA).
- Pievieno 333 mkl 10% SDS un 250 mkl K proteināzes (14 mg/ml) un inkubē 37 – 55 °C nakti.
- Pievieno 1.4 ml piesātināta NaCl (5 M) un enerģiski sajauc, atstāj 15 min, periodiski sakratot.
- Izgulsnē proteīnu nogulsnes, 15 min centrifugējot 4000 rpm, istabas temperatūrā.
- Supernatantam pievieno divus apjomus etilspirta. DNS nogulsnes var izņemt no šķīduma vai centrifugēt.
- Noskalo ar 70%, tad 96% etilspirtu, nedaudz apžāvē un izšķīdina TE buferī (10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 mM EDTA).

DNS fragmenti tika amplificēti, izmantojot *MJ Research PTC100 Programmable Thermal Controller* un analizēti ar SSCP/HDA (*single strand conformation polymorphism and*

heteroduplex analysis), izmantojot tiešos un apgrieztos oligonukleotīdu praimerus. Gēnu mutāciju varianti tika identificēti ar tiešo DNS sekvenēšanu (*ABI PRISM 3100*).

Ceturtajā posmā veikta pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku anketēšana par ģimenes anamnēzi, izmantojot EUROPAC (pētījuma centrs Liverpūles universitātē) atsūtītās anketas, kā arī asins paraugu ņemšana un sūtīšana uz Liverpūles universitāti BRCA2 mutāciju noteikšanai. BRCA2 gēns tika analizēts, izmantojot visu 28 eksonu (izņemot pirmo eksonu, kas ir netranslējošais rajons) DNS fragmentu amplificēšanu un analizēšanu ar 38 tiešiem un apgriežtiem oligonukleotīdu praimeru pāriem. Pēc tam DNS fragmenti ar elektroforēzi tika pārnesti agarozes gelā, attīrīti ar *Qiagen* gela ekstrakcijas kitu un sekvencēti, izmantojot tiešo DNS sekvencēšanu (*ABI 3100*).

Datu statistiskā apstrāde

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota statistikas programmas SPSS 12. for Windows versija. Riska faktoru vērtēšanai tika izmantota loģistiskā binomiālā regresijas metode (*logistic binomial regression analysis*), kur starp slimniekiem un kontroles grupu tika analizēta OR, 95% TI, kā arī p vērtība. OR tika vērtēta kā statistiski nozīmīga, ja 95% TI neietvēra 1.

Statistiski ticamā atšķirība tika noteikta ar *Pearson Chi-Square* testu, ja paredzamais gadījumu skaits bija > 5 , bet ar *Fisher's Exact Test* – ja paredzamais gadījumu skaits bija < 5 . Statistikas testiem tika izvēlēts tradicionālais nozīmīguma līmenis $\alpha=0,05$, tādēļ par statistiski ticamiem rezultātiem tika uzskatīti tie, kuru p vērtība bija $< 0,05$. Vidējie mainīgie lielumi tika analizēti ar divpusējo testu (*independent-Sample test, two sided*). Divu vidējo atšķirības tika vērtētas par statistiski nozīmīgām, ja vidējo starpības 95% TI neietvēra 0.

Gēnu mutāciju statistiskie dati tika apstrādāti, izmantojot SISA datu apstrādes programmu, kur tika vērtēta OR un 95% TI. Statistiski ticamā atšķirība tika noteikta, izmantojot *Fisher's Exact Test*.

REZULTĀTI

Riska faktoru analīze

Pētījumā piedalījās 376 personas (188 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki un 188 kontrolgrupas dalībnieki). 53,7% analizējamo personu bija vīrieši. Vidējais vecums bija 65 gadi, kas atbilst vidējam vecumam, saslimstot ar sporādisku aizkuņģa dziedzera vēzi populācijā. Vairums pētījuma dalībnieku bija pilsētnieki (65%). Analizējamo riska faktoru raksturojumu un iedalījumu – smēķēšanu, alerģiju, ģimenes onkoanamnēzi – sk. 4.1.1. tabulā. Statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$) tika iegūta par smēķēšanu un alerģiju.

4.1.1. tabula

Slimnieku un kontrolgrupas raksturojums

Raksturlielums	Slimnieku grupa	Kontrolgrupa	p
Skaitis	188	188	p=1,00
Dzimums:			
• sievietes	87 (46,3%)	87 (46,3%)	1,00
• vīrieši	101 (53,7%)	101 (53,7%)	
Vecums (vidējais) ±SD	64,6 (36 – 87) ±10,6	63,8 (no 38 – 93) ±11,1	
Smēķēšana:			
• smēķētāji	78 (41,5%)	51 (27,1%)	0,01
• bijušie smēķētāji	12 (6,4%)	18 (9,6%)	
• nesmēķētāji	98 (52,1%)	119 (63,3%)	
Alerģija	25 (13,3%)	43 (23%)	0,017
Ģimenes onkoanamnēze	59 (31,4%)	52 (27,7%)	0,42
Dzīvesvieta:			
• pilsēta	122 (64,9%)	137 (72,9%)	0,095
• lauki	66 (35,1%)	51 (27,1%)	
Izglītība:			0,74
• pamata	37 (19,7%)	37 (19,7%)	
• vidusskolas	111 (59%)	105 (55,9%)	
• augstākā	40 (21,3%)	46 (24,5%)	

Izmantojot loģistisko binomiālo regresijas analīzi, statistiski ticama atšķirība kontrolgrupā tika aprēķināta smēķēšanai kā riska faktoram (sk. 4.1.2. tab.). Apakšgrupā –

pašreizējie smēķētāji – bija vislielākā statistiskā atšķirība – OR 1,85 (95% TI 1,19 – 2,9, p=0,006). Bijušiem smēķētājiem (nesmēķē vismaz pusgadu) statistiski ticami atšķirīgi rezultāti netika iegūti (p=0,594).

Alerģijas slimnieku vidū un kontrolgrupā arī bija statistiski ticams rezultāts – OR 0,51 (95% TI 0,30 – 0,88, p=0,017), pie tam alerģijai, ņemot vērā OR un 95% TI < 1, ir nevis risku pastiprinošs, bet mazinošs efekts. Sīkāk analizējot alerģijas apakšgrupu, pārliecinošs protektīvs efekts bija tikai atopiskai alerģijai (OR 0,10, 95% TI 0,03 – 0,44, p=0,002), turpretim pārējiem alerģijas veidiem statistiski ticama nozīme, salīdzinot ar kontrolgrupu netika konstatēta.

Pozitīvai ģimenes onkoanamnēzei kā potenciālam riska faktoram statistiskas atšķirības nebija, taču, sīkāk analizējot audzēju skaitu ģimenē, tika konstatēta risku pastiprinoša tendence, pieaugot audzēju skaitam ģimenes anamnēzē. OR bija 1,027 (95% TI 0,61 – 1,7, p=0,917), ja ģimenes anamnēzē bija viens audzējs, bet OR 2,63 (95% TI 0,5 – 13,8, p=0,25), ja ģimenes anamnēzē bija trīs un vairāk audzēju (t.s. kumulatīvais efekts).

4.1.2. tabula

Riska faktoru statistiskā analīze

Raksturlielums	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Smēķēšana:				
• smēķētāji	78/51	1,85	1,19 – 2,9	0,006
• bijušie smēķētāji	12/18	0,81	0,37 – 1,76	0,594
• nesmēķētāji	98/119			
Alerģija:	25/43	0,51	0,30 – 0,88	0,017
• atopija	2/18	0,102	0,03 – 0,44	0,002
• kontakta	4/4	1,00	0,24 – 4,05	1,00
• medikamentu	15/18	0,82	0,4 – 1,67	0,585
• bronhiālā astma	4/5	0,736	0,21 – 3,01	0,736
• uztura	4/5	0,736	0,21 – 3,01	0,736
Ģimenes onkoanamnēze:	59/52	1,196	0,76 – 1,86	0,42
• 1 audzējs	38/39	1,027	0,61 – 1,7	0,917
• 2 audzēji	16/11	1,53	0,68 – 3,4	0,29
• =>3 audzēji	5/2	2,63	0,5 – 13,8	0,25

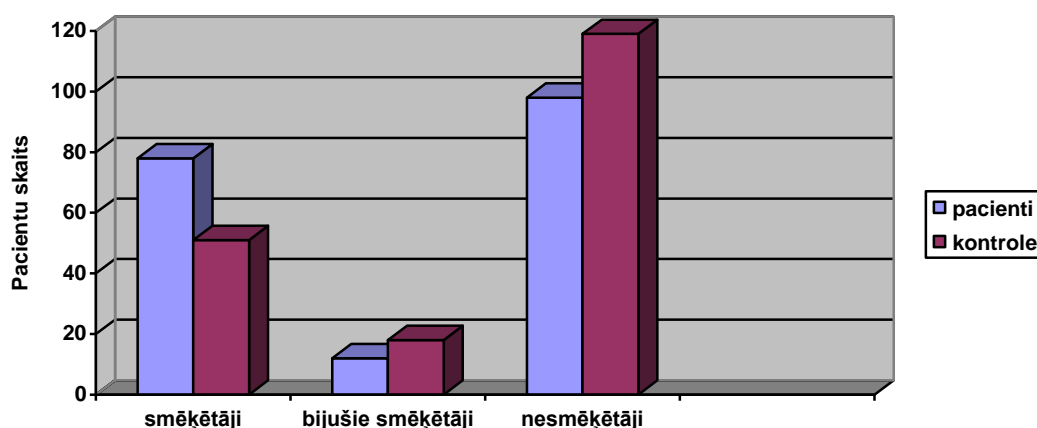
Smēķēšana ir pārliecinoši pierādīts riska faktors aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, ja cilvēks ir ilgstošs smēķētājs un smēķē vismaz vienu paciņu cigarešu dienā. 4.1.3. tabulā

salīdzināti pašreizējie smēķētāji un bijušie smēķētāji, atkarā no izsmēķēto paciņģadu skaita. Statistiski ticama atšķirība tika konstatēta smēķētājiem ar vislielāko smēķēšanas stāžu. Pašreizējiem smēķētājiem ar vismaz 40 paciņģadu stāžu – OR 2,02 (95% TI 1,01 – 4,05, p=0,04), ja smēķē 20 – 39 paciņģadus – OR 2,00 (95% TI 1,15 – 3,5, p=0,01). Netika novērota statistiski ticama atšķirība starp smēķētājiem ar mazu smēķēšanas stāžu (<20 paciņģadiem), kā arī starp bijušiem smēķētājiem ar >20 paciņģadiem, gan < par 20 paciņģadiem.

4.1.3. tabula

Aizkuņģa dziedzera vēža risks atkarā no smēķēšanas stāža un izsmēķēto paciņu daudzuma

Smēķēšanas stāžs (paciņģadi)	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Pašreizējie smēķētāji:				
• smēķē > 40	25/15	2,02	1,01 – 4,05	0,04
• smēķē no 20 – 39	43/26	2,00	1,15 – 3,5	0,01
• smēķē <20	10/10	1,21	0,48 – 3,03	0,67
Bijušie smēķētāji:				
• smēķējuši >20	5/5	1,21	0,34 – 4,31	0,76
• smēķējuši <20	7/13	0,65	0,25 – 1,70	0,38
Nesmēķētāji	98/119	-	-	



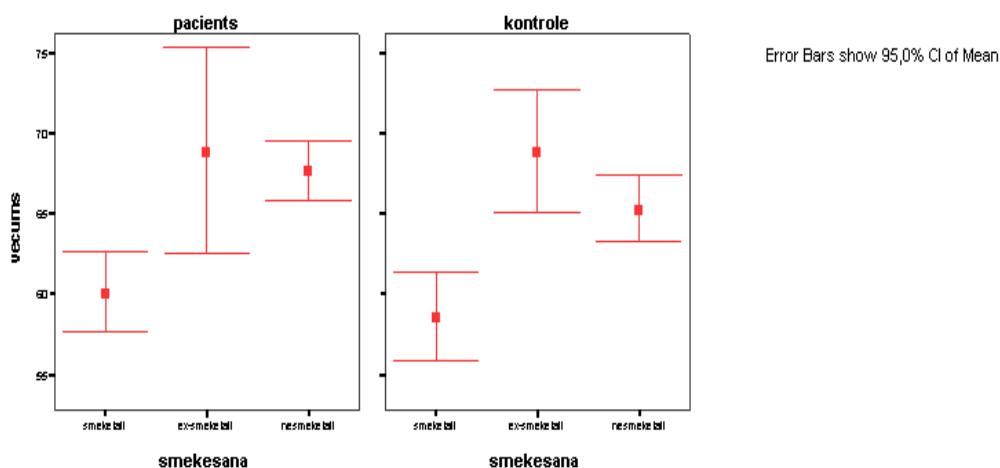
Slimnieku un kontrolgrupas salīdzinājums atkarā no smēķēšanas statusa

4.1.1. attēls

Jāpiebilst, ka slimnieku grupā smēķētāji bija jaunāki (vidējais vecums 60 gadu), salīdzinot ar bijušo smēķētāju (68 gadi) un nesmēķētāju grupu (67,6 gadi), kas statistiski ticami neatšķirās no kontrolgrupas (sk. 4.1.4. tab).

Slimnieku un kontrolgrupas vidējais vecums atkarā no smēķēšanas statusa

Grupa	Smēķēšanas stāžs	Vidējais vecums (\pm SD)	95% TI	p, atskaites grupa–nesmēķētāji
Slimnieki	Smēķētāji	60 \pm 11,03	57,6 – 62,6	0,001
	Bijušie smēķētāji	68 \pm 10,09	62,5 – 75,3	0,69
	Nesmēķētāji	67,68 \pm 9,04	65,8 – 69,5	
Kontrolgrupa	Smēķētāji	58,63 \pm 9,81	55,87 – 61,39	0,001
	Bijušie smēķētāji	68,89 \pm 7,62	65,10 – 72,68	0,19
	Nesmēķētāji	65,32 \pm 11,32	63,26 – 67,38	



Slimnieku un kontrolgrupas vidējā vecuma salīdzinājums atkarā no smēķēšanas statusa attēls

Apkopojot datus par onkoloģiskām slimībām ģimenes anamnēzē, tika iegūti dati par 59 slimniekiem, kam viens vai vairāki pirmās un otrās pakāpes asinsradinieki bija slimojuši ar vēzi, kā arī par 52 kontrolgrupas dalībniekiem ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi ($p=0,42$). Analizējot atsevišķu audzēju veidus, visbiežāk abās grupās tika konstatēts kuņģa, plaušu, dzemdes un krūts vēzis, bez statistiski ticamas atšķirības (sk. 4.1.5. tab.). Turklāt visi šie audzēji, pēc Latvijas Vēža reģistra datiem ir biežāk sastopami audzēji vīriešiem un sievietēm, tāpēc arī tie bija biežāk sastopami gan slimnieku grupā, gan kontrolgrupā. Pārmantota aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki – 5 (2,6 %), no kuriem četri iekļauti EUROPAC reģistrā.

4.1.5. tabula

Ģimenes onkoanamnēzes sastopamo audzēju raksturojums

Lokalizācija	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Kuņģa Ca	15/17	0,87	0,42 – 1,80	0,712
Kolorektāls Ca	3/7	0,42	0,1 – 1,64	0,21
Aizkuņģa dziedzerā Ca	6/4	1,51	0,42 – 5,46	0,52
Hepatocelulārs Ca	2/1	2,0	0,18 – 22,3	0,57
Barības vada Ca	2/2	1,0	0,13 – 7,17	1,0
Dzemes Ca	7/4	1,77	0,51 – 6,18	0,36
Krūts Ca	7/6	1,17	0,38 – 3,55	0,77
Plaušu Ca	13/8	1,67	0,67 – 4,13	0,26
Nieru Ca	3/2	1,5	0,24 – 9,13	0,65
Urīnpūšļa Ca	4/2	2,0	0,36 – 11,17	0,42
Prostatas Ca	3/5	0,6	0,14 – 2,52	0,48
Sēklinieku Ca	1/0	–	–	–
Melanoma	3/0	–	–	–
Smadzeņu Ca	3/2	1,5	0,25 – 9,13	0,65
Balsenes Ca	1/2	0,5	0,045 – 5,53	0,57
Hematoloģisks Ca	3/1	3,0	0,31 – 29,4	0,33
Nezināmas etioloģijas Ca	11/5	2,2	0,77 – 6,67	0,13

Analizējot smēķēšanas un ģimenes onkoanamnēzes kopējo risku slimnieku vidū un kontrolgrupā, lielāks risks bija abu faktoru kombinācijai (OR 2,07, 95% TI 0,97 – 4,41, p=0,06), salīdzinot ar nesmēķētājiem bez ģimenes onkoanamnēzes (sk. 4.1.6. tab.).

Smēķēšanas un ģimenes onkoamnēzes kopējais risks

Raksturlielums	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Smēķētāji + onkoamnēze	22/13	2,07	0,97 – 4,41	0.06
Bijušie smēķētāji + onkoamnēze	6/2	3,67	0,71 – 18,7	0,11
Nesmēķētāji + onkoamnēze	31/37	1.025	0,57 – 1,82	0,93
Smēķētāji bez onkoamnēzes	56/38	1,804	1,06 – 3,04	0,27
Bijušie smēķētāji bez onkoamnēzes	6/16	0,459	0,17 – 1,23	0,124
Nesmēķētāji bez onkoamnēzes	67/82			

Lai gan saslimstība starp vīriešiem un sievietēm būtiski neatšķīrās (1,5 – 2:1), tomēr, analizējot riska faktoros starp dzimumiem, tie būtiski atšķīrās (sk. 4.1.7. un 4.1.8. tab.). Vīriešiem pārliecinošs riska faktors bija smēķēšana (OR 2,21, 95% TI 1,18 – 4,14, p=0,01), turpretim sievietēm protektīvais faktors ir atopiska alerģija (OR 0,13, 95% TI 0,29 – 0,61, p=0,01).

Analizējot ģimenes onkoamnēzes ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību, sievietēm netika konstatēta jebkāda šī faktora ietekme uz vēža attīstību – OR 1 (95% TI 0,54 – 1,84, p=1,00), turpretim vīriešiem, lai gan statistiski ticami neatšķīrās no kontrolgrupas, tomēr ar spīgtāku tendenci slimnieku grupā – OR 1,49 (95% TI 0,79 – 2,92, p=0,23).

4.1.7. tabula

Riska faktoru analīze pēc dzimuma (sievietes)

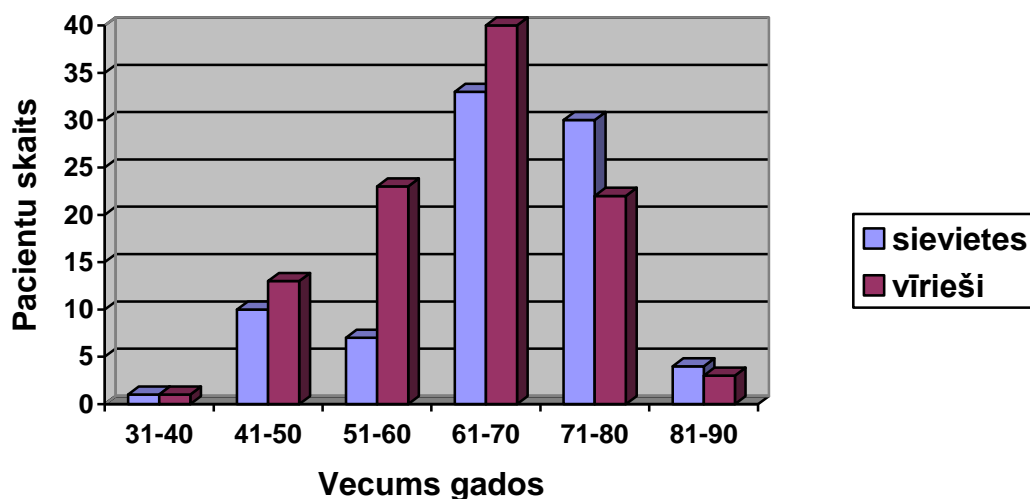
Raksturlielums	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Smēķēšana:				
• smēķētājas	13/7	2,063	0,78 – 5,47	0,14
• bijušās smēķētājas	2/0	–	–	–
• nesmēķētājas	72/80	–	–	–
Alerģija:				
• ir	17/31	0,43	0,22 – 0,87	0,019
• nav	70/56	–	–	–
atopija:				
• ir	2/13	0,13	0,29 – 0,61	0,01
• nav	85/74	–	–	–
Ģimenes onkoanamnēze:				
• ir	33/33	1	0,54 – 1,84	1,00
• nav	54/54	–	–	–

4.1.8. tabula

Riska faktoru analīze pēc dzimuma (vīrieši)

Raksturlielums	Slimnieki/ kontrolgrupa	OR	95% TI	p
Smēķēšana:				
• smēķētāji	65/44	2,21	1,18 – 4,14	0,01
• bijušie smēķētāji	10/18	0,83	0,33 – 2,08	0,70
• nesmēķētāji	26/39	–	–	–
Alerģija:				
• ir	8/12	0,63	0,25 – 1,63	0,35
• nav	93/89	–	–	–
atopija:				
• ir	0/5	–	–	–
• nav	101/96			
Ģimenes onkoanamnēze:				
• ir	26/19	1,49	0,79 – 2,92	0,23
• nav	75/82			

Ir zināms, ka sporādisks aizkuņģa dziedzera vēzis, apmēram 80% gadījumu attīstās 60 – 80 gadu vecumā. Arī mūsu pētījumā vairumam slimnieku (70%) bija > 60 gadu. Tomēr samērā lielu apakšgrupu veidoja slimnieki, kas bija jaunāki par 60 gadiem – 57 jeb 30,3% (sk. 4.1.2. att.). Analizējot jau zināmo riska faktoru iedalījumu starp slimnieku grupām pēc vecuma, tika iegūti šādi rezultāti (sk. 4.1.9. tab.). Slimnieku grupā ≤ 60 gadiem bija vairāk smēķētāju (p=0,001) nekā starp cilvēkiem pēc 60 gadu vecuma. Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp alerģiju kā protektīvu faktoru (p=0,34), kā arī ģimenes onkoanamnēzi kā riska faktoru (p=0,47).



Slimnieku iedalījums pēc vecuma

4.1.3. attēls

4.1.9. tabula

Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku riska faktoru analīze pēc vecumgrupām

Raksturlielums	Slimnieki ≤60 gadu Skaits – 57 (30,3%)	Slimnieki > 60 gadu Skaits – 131 (69,7%)	p
Smēķēšana:			0,001
• Pašreizējie smēķētāji	38 (66,7%)	40 (30,5%)	
• Bijušie smēķētāji	3 (5,3%)	9 (6,9%)	
• Nesmēķētāji	16 (28,1%)	82 (62,6%)	
Alerģija:			0,34
• ir	5 (8,8%)	20 (15,3%)	
• nav	37 (64,9%)	111 (70,2%)	
atopija:			–
• ir	0 (0%)	2 (1,5%)	
• nav	57 (100%)	129 (98,5%)	
Ģimenes onkoanamnēze:			0,47
• ir	20 (35,1%)	39 (29,8%)	
• nav	37 (64,9%)	92 (70,2%)	

Veicot sīkāku analīzi starp dzimumiem slimnieku grupā, konstatējām, ka sievietēm vidējais vecums bija nedaudz lielāks (66,5 gadi) nekā vīriešiem (63 gadi), taču ar statistiski ticamu atšķirību ($p=0,025$). Vīriešu vidū bija arī gados jaunāki slimnieki (36% vīriešu pret 23% sieviešu, $p=0,042$). Smēķētāju vidū pārliecinoši dominēja vīrieši (64,6% vīriešu bija smēķētāji, turpretim tikai 15% sieviešu bija smēķētājas, $p=0,001$). Arī alerģija biežāk tika konstatēta sievietēm (20% pret 8% vīriešu vidū, $p=0,019$). Analizējot ģimenes onkoanamnēzi, biežāk tā bija pozitīva sievietēm (38% pret 26%, $p=0,073$), t.sk. arī apakšgrupā, kur vienam slimniekam ar ģimenes onkoanamnēzi bija sirguši vairāk par vienu asinsradinieku (sk. 4.1.10. tab.)

4.1.10. tabula

Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku grupas riska faktoru analīze pēc dzimuma

Raksturlielums	Sievietes	Vīrieši	p
Vecums (\pm SD)	66,5 \pm 10,5	63,02 \pm 10,5	0,025
Smēķēšana:			0,001
• pašreizējie smēķētāji	13 (14,9%)	65 (64,6%)	
• bijušie smēķētāji	2 (2,3%)	10 (9,9%)	
• nesmēķētāji	72 (82,8%)	26 (25,7%)	
Alerģija:			0,019
• ir	17 (19,5%)	8 (7,9%)	
• nav	70 (80,5%)	93 (92,1%)	
Onkoanamnēze:			
• ir	33 (37,9%)	26 (25,7%)	0,073
=>2	14 (16,1%)	7 (6,9%)	0,094
1	19 (21,8%)	19 (18,8%)	
• nav	54 (62,1%)	75 (74,3%)	
Vecums:			0,042
• ≤ 60 gadu	20 (23,3%)	37 (36,6%)	
• > 60 gadu	67 (77%)	64 (63,4%)	

Lai precizētu paaugstināta aizkuņģa dziedzera vēža riska grupu starp mūsu pētījuma slimniekiem, balstoties uz sniegto informāciju par šo tēmu un to modificējot, izveidojām šādas vēža riska kategorijas (161, 187). Kopējais riska grupu dalībnieku skaits mūsu pētījumā bija 35 (18,6%), to vidū divi augsta riska grupas dalībnieki.

4.1.11. tabula

Vēža riska vērtēšanas kritēriji

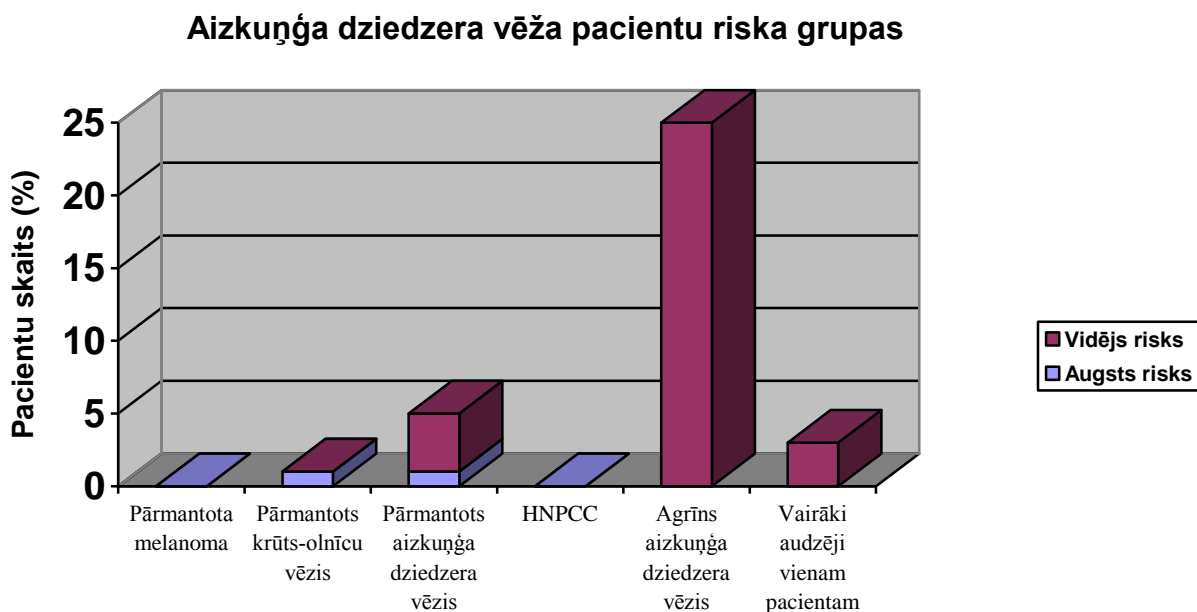
Riska kategorija	Kritēriji	Dalībnieki
Augsta riska grupa:		
<ul style="list-style-type: none"> Ģimenes pārmantotā melanoma 	≥2 melanomas gadījumi asinsradiniekiem*	—
<ul style="list-style-type: none"> Krūts un olnīcu vēža sindroms 	>2 asinsradinieki* ≤60 gadu vecums, ar krūts vai olnīcu vēzi jebkurā vecumā vai >1 asinsradinieku ar krūts vēzis vīrietim	1
<ul style="list-style-type: none"> Pārmantotais aizkuņģa dziedzera vēzis 	≥2 gadījumi asinsradiniekiem*	1
<ul style="list-style-type: none"> HNPCC 	Amsterdamas kritēriji	—
Vidēja riska grupa (ar ģimenes onkoanamnēzi):		
<ul style="list-style-type: none"> Ģimenes pārmantotā melanoma 	1 melanoma asinsradiniekiem*	—
<ul style="list-style-type: none"> Krūts un olnīcu vēža sindroms 	2 asinsradinieki* ≤60 gadu vecums, krūts vai olnīcu vēzis jebkurā vecumā	—
<ul style="list-style-type: none"> Pārmantotais aizkuņģa dziedzera vēzis 	1 aizkuņģa dziedzera vēzis asinsradiniekiem*	5
Vidēja riska grupa (bez ģimenes onkoanamnēzes)		
<ul style="list-style-type: none"> Agrīns aizkuņģa dziedzera vēzis 	≤ 50 gadu vecums	25
<ul style="list-style-type: none"> Vairāki audzēji vienam cilvēkam 	Aizkuņģa dziedzera vēzis + vēl kāda audzēja lokalizācija ** tam pašam cilvēkam	3

*Pirmās, otrās un trešās pakāpes asinsradinieki.

**Krūts, olnīcu, endometrija, resnās zarnas, uroģenitāls vēzis vai melanoma.

Mūsu pētījumā augsta riska grupu veidoja tikai divi cilvēki – 65 gadus vecs vīrietis ar iespējamu pārmantotu krūts vēzi (krūts vēzis mātai un meitai), kā arī 69 gadus veca sieviete ar pārmantotu aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis diviem pirmās pakāpes asinsradiniekiem – brālim un mātes brālim).

Vidēja riska grupā pārsvarā bija cilvēki ≤ 50 gadu ar agrīnu aizkuņģa dziedzera vēzi, kā arī pieci cilvēki ar pārmantotu aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis vienam pirmās un/vai otrās pakāpes asinsradniekam) un trīs cilvēki ar vairāk nekā vienu audzēja lokalizāciju anamnēzē (diviem cilvēkiem – urīnpūšļa vēzis, vienai sievietei – krūts vēzis).



Vēža riska grupu iedalījums

4.1.4. attēls

Praktisks nolūks šādam riska grupu iedalījumam ir galvenokārt divu iemeslu dēļ:

- 1) lai prospektīvi precīzi ievāktu ģimenes anamnēzi un noteiktu varbūtēju iedzimta audzēja risku;
- 2) lai identificētu augsta riska aizkuņģa dziedzera vēža riska personas starp asinsradniekiem un tad atkarā no pārmantotā sindroma veida precizētu iespējamās gēnu mutācijas, pielāgotu sijājošās diagnostikas plānu agrīnai aizkuņģa dziedzera vēža diagnostikai.

Pārmantoto gēnu mutāciju analīze aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem

Tika analizēti 90 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku DNS paraugi. Slimnieku klīniskais raksturojums sniegts 4.2.1. tabulā.

4.2.1. tabula

Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku raksturojums, kuriem tika noteiktas gēnu mutācijas

Slimnieku raksturojums	Analizētie slimnieku DNS paraugi		
	Kopā 90 (100%)	39 sievietes (43,3%)	51 vīrietis (56,7%)
Vidējais vecums gados (vecuma intervāls)	63,8 (36 – 87)	66,7 (36 – 87)	61,6 (37 – 81)
Aizkuņģa dziedzera vēzis ģimenes anamnēzē	6 (6,7%)	4	2
Melanoma ģimenes anamnēzē	2 (2,2%)	1	1
Krūts vēzis ģimenes anamnēzē	4 (4,4%)	3	1
Pozitīva citu audzēju ģimenes anamnēze	20 (22,2%)	9	11
Slimnieki bez ģimenes onkoanamnēzes	58 (64,4%)	22	36

Pozitīva aizkuņģa dziedzera vēža ģimenes anamnēze bija sešiem slimniekiem: pieciem cilvēkiem vēzis tika konstatēts kādam ģimenes loceklim (pirmās pakāpes asinsradinieki), bet vienai sievietei – mātes mātai (otrās pakāpes asinsradiniece). Četri sirdzēji, kam aizkuņģa dziedzera vēzis bija pirmās pakāpes asinsradiniekiem divās paaudzēs, tika iekļauti EUROPAC pētījumā kā pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki.

Vienam cilvēkam (65 gadu vecs vīrietis), iespējams, bija pārmantots krūts vēža sindroms ģimenē (krūts vēzis mātai – 64 gadus veka) un meitai (37 gadus veka). Vidējais aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku vecums bez pozitīvas ģimenes onkoanamnēzes (64,4%) un slimniekiem ar ģimenes onkoanamnēzi (35,6%) bija attiecīgi 63 un 65 gadi, kas statistiski ticami neatšķīrās.

Pilns CDKN2A gēna kodējošais rajons un piegulošā introna sekvence, kas kodē p16 proteīnu, tika analizēta 90 slimniekiem, kas jaunāki par 65 gadiem un/vai ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi. 39 sirdzējiem tika meklētas mutācijas CDKN2A gēna 1β alternatīvā eksonā, kas kodē p14^{ARF}. Nevienā šā gēna rajonā patogēniskās mutācijas netika atrastas: diviem cilvēkiem konstatēta Ala148Tre *missense* mutācija, kuras nozīme līdz šim nav precizēta. 30

(33,3%) aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem tika konstatēta 500C>G nomaiņa 3'UTR, kas, iespējams, ir nenozīmīgs gēna variants. 39 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem ar agrīnu slimības sākumu vai pozitīvu ģimenes anamnēzi tika veikta CDKN2A gēna, alternatīvā eksona 1 β, kas kodē p14^{ARF}, sekvencēšana. Arī šā gēna rajona mutācijas netika atrastas.

Gēnu mutāciju analīzes rezultāti parādīti 4.2.2. tabulā.

4.2.2. tabula

Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku un kontrolgrupas gēnu mutāciju rezultāti

Gēns /variants	Pozīcija/ efekts	Kontrolgrupa Konstatētās mutācijas/ pārbaudītie slimnieki (%)	Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki Konstatētās mutācijas/ pārbaudītie slimnieki (%)
CDKN2A 500C>G 442G>A	3' UTR, NN Ala148Tre, NN	n.t. n.t.	30/90 (33,3) 2/90 (2,2)
STK11 IVS3+12G>T	introns, NN	n.t.	15/90 (16, 6)
BRCA1 5382insC 4154delA 300 T>G* 185delAG	1829 Stop 1365 Stop Cys61Gly 39 Stop	1/640 (0,15) 0/640 n.t. n.t.	2/90 (2,2) 2/90 (2,2) 0/90 0/90
ARLTS1 392 C>T 442 C>T 446 G>A	Pro131Leu Cys148Arg Trp149Stop	15/256 (6,6) 169/256 (66) 3/256 (1,1)	2/90 (2,2) 41/90 (45,6) 4/90 (4,4)

* - Nenožīmīga viena nukleotīda aminoskābes (t.s. *missense*) maiņas mutācija.

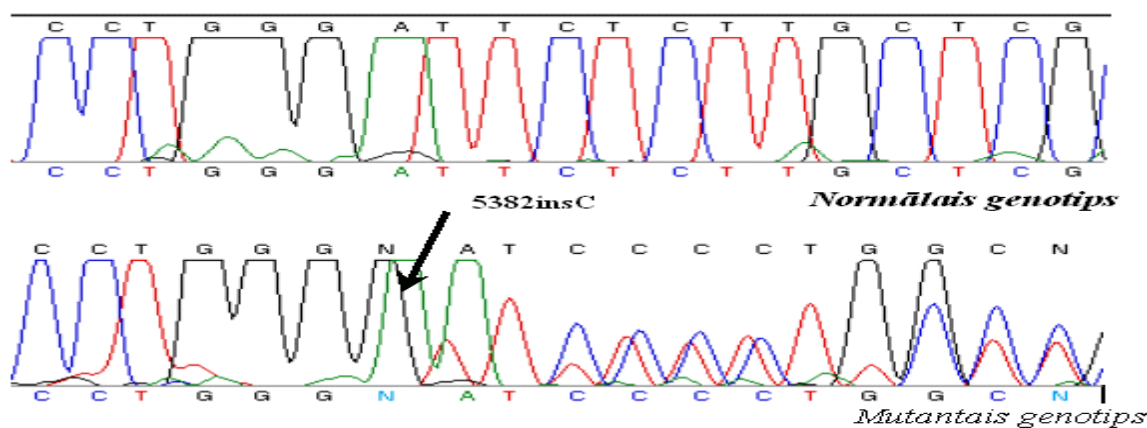
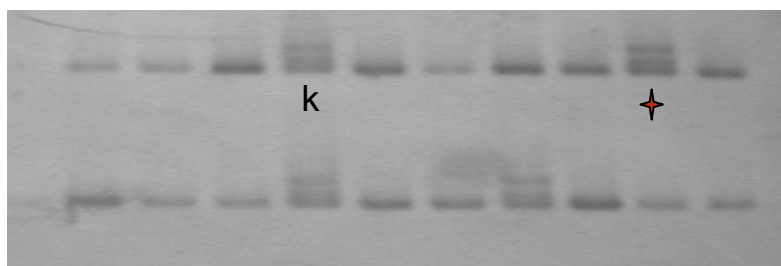
n.t. – nav testēti.

NN – neprecizēta nozīme.

Aprakstītas STK11 gēna 3. eksona mutācijas saistībā ar paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku. 90 slimniekiem, arī jaunākiem par 65 gadiem un/vai ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi, tika pārbaudīta šā gēna apvidus mutāciju iespējamība. Mutācijas netika konstatētas, bet 30 (33,3%) slimniekiem atklāja prevalējošu introna polimorfismu IVS3+12G>T, kura nozīme nav precizēta (sk. 4.2.2. tab).

90 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem tika noteiktas BRCA1 gēna divas prevalējošas mutācijas – 5382insC un 4154delA – un divas retāk sastopamas mutācijas – 300T>G un 185delAG (sk. 4.2.2. tab.). Kontrolgrupa (640 cilvēki) tika pārbaudīta uz 5382insC un

4154delA mutāciju iespējamību. Diviem cilvēkiem (2,2%) tika konstatēta 5328insC mutācija. Viens bija jauns vīrietis (45 gadi), bez ģimenes onkoanamnēzes, otrs – 65 gadu vecs vīrietis ar iespējamu pārmantotu krūts vēzi ģimenē (māsai 64 gadu vecumā un meitai 37 gadu vecumā konstatēts krūts vēzis). 4154delA mutācija tika atklāta diviem cilvēkiem (2,2%) – 70 gadus vecam vīrietim un 43 gadus vecai sievietei bez ģimenes onkoanamnēzes. Savukārt kontrolgrupā tikai vienam cilvēkam (0,15%) tika atrasta 5382insC mutācija. Četriem slimniekiem (4, 4%) tika atklātas prevalējošās BRCA1 mutācijas – 5382insC un 4154delA, kas ir statistiski ticams rezultāts (OR 6, 68; 95% TI 4,12 – 10,79, p=0, 001), un rada statistiski ticamu risku aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu, tomēr būtu nepieciešams lielāks analizēto personu loks precīzākam riska izvērtējumam.



BRCA1 gēna mutācija 5382insC slimniekam (Nr.9) ar aizkuņģa dziedzera vēzi
(SSCP un DNS sekvencēšana ar apgriezto praimeri)

4.2.1. attēls

90 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku un 256 kontrolgrupas dalībnieku asins paraugiem (vidējais vecums 57 gadi) tika veikta ARLTS1 gēna analīze 392 C>T, 442 C>T, 446 G>A polimorfisma variantiem. Pirmās divas, t.s. *missense* (jeb *nonsynonymous*) mutācijas ir pārmaiņas vienā nukleotīdā, kuras izraisa citas aminoskābes aizstāšanu proteīnā, kas tādēļ var kļūt nefunkcionējošs.

4.2.3. tabula

ARLTS1 gēna variantu alēļu biežums

Pārbaudītās personas	ARLTS1 gēna alēles - konstatētās mutācijas/testētās personas (%)		
	131 Leu	148 Arg	149 Stop
Kontrolgrupa	17/512 (3,8)	220*/512 (43,4)	3/512 (0,6)
Aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki	2/180 (1,1)	57/180 (31,6)	4/180 (2,2)

*148Arg – 118 heterozigotiskas un 51 homozigotiska alēle.

Divi no ARLTS1 gēna polimorfisma varianti C392T (Pro131Leu) un T442C (Cys148Arg) kontrolgrupā tika konstatēti biežāk nekā aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, ļaujot secināt, ka šīs mutācijas nerada aizkuņģa dziedzera vēža papildrisku, turklāt pat iespējama T442C mutācijas protektīvā ietekme uz vēža attīstību (OR 0,43, 95% TI 0,26 – 0,70, p=0,001).

Trp149Stop mutācija ir t.s. *nonsense* mutācija, kas rada priekšlaicīgu *stop* kodona rašanos un mRNS transkripcijas pārtraukšanu, un līdz ar to nepilnīga proteīna (t.s. *truncated protein*) rašanos. Šī mutācija tika atklāta četriem aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (sk. 4.2.4. tab.). Ja salīdzina Trp149Stop allēles biežumu slimniekiem un kontrolgrupai, tad lielāks slimības risks ir lielāks aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem – OR 3,9, 95% TI 0,86 – 17,87, p=0,078.

4.2.4. tabula

BRCA1 un G446A/Trp149Stop mutāciju nēsātāju raksturojums

Nr.	Vecums (gadi)	Dzimums	Genotips	Ģimenes onkoanamnēze
15P	67	Sieviete	446GA + 442TC	B – sarc.
23P	69	Sieviete	446GA + 442TC	Nav (taču sievietei bijis krūts vēzis pirms aizkuņģa dziedzera vēža atklāšanas)
87P	53	Vīrietis	446GA	T – PrCa, TT – PrCa
33P	59	Vīrietis	446GA	Nav
9P	45	Vīrietis	BRCA1: 5382insC	Nav
86P	65	Vīrietis	BRCA1: 5382insC	T– GaCa, mā – BrCa, me – BrCa
41P	70	Vīrietis	BRCA1: 4154delA	Nav
82P	43	Sieviete	BRCA1: 4154delA	Nav

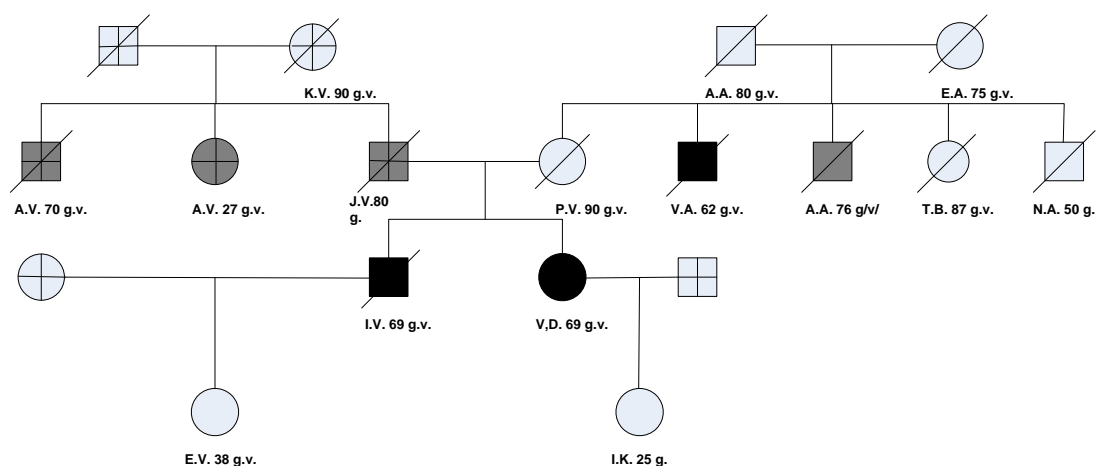
Saīsinājumi: me – meita, T – tēvs, TT – tēva tēvs, mā – māsa, b – brālis, Ca – vēzis, Ga – kuņģa, Pr – prostatas, Br – krūts, sarc. – sarkoma.

Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku ciltskoka analīze.

1. V. D., 69 gadus veca. Aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts 2005. gada novembrī klīniskajā slimnīcā "Gaiļezers", kur mehāniskās dzeltes dēļ veikta operācija – *choledochoduodenoanastomosis*. Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā ārstējās no 2006. gada 29. maija līdz 16. jūnijam. Veiktie izmeklējumi – vēdera dobuma US, aizkuņģa dziedzera DT, EUS un citoloģija (adenokarcinomas šūnas) – apstiprina diagnozi. Audzēja stadija T4 Nx M0.

No pirmās pakāpes asinsradiniekiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi slimojuši brālis (69 gadus vecs), no otrās pakāpes asinsradiniekiem – mātes brālis (80 gadus vecs).

Citi audzēji ģimenes anamnēzē – tēva brālis (70 gadus vecs) – plaušu Ca, tēva māsa (27 gadus veca) – smadzeņu Ca, tēvs (80 gadus vecs) – sēklinieku Ca.



Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža ciltskoks Nr. 1

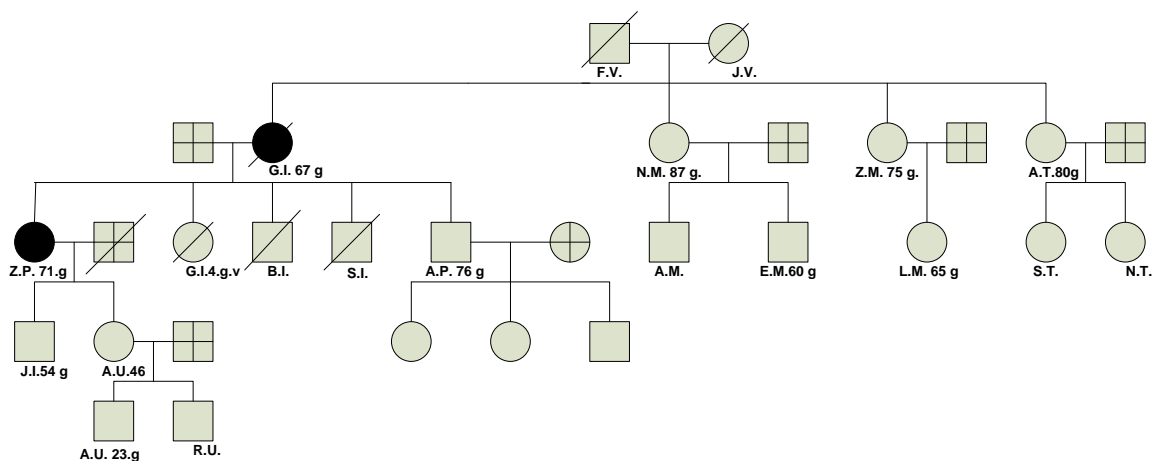
4.3.1. attēls

BRCA2 mutāciju analīze

Veikta visu 27 eksonu DNS sekvencēšana, mutācijas netika atklātas.

2. Z. P., 71 gadus veca. Aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā 2005. gada janvārī. Diagnozi apstiprina vēdera dobuma ultrasonogrāfija, aizkuņģa dziedzera MRI, ↑CA 19-9 (>1000 U/L). Operācija – *choledochoduodenoanastomosis*. Audzēja stadija T4N1M1.

No pirmās pakāpes asinsradiniekiem aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts slimnieces mātei (67 gadus veca) 1978.gadā Sarkanā Krusta slimnīcā Rīgā.



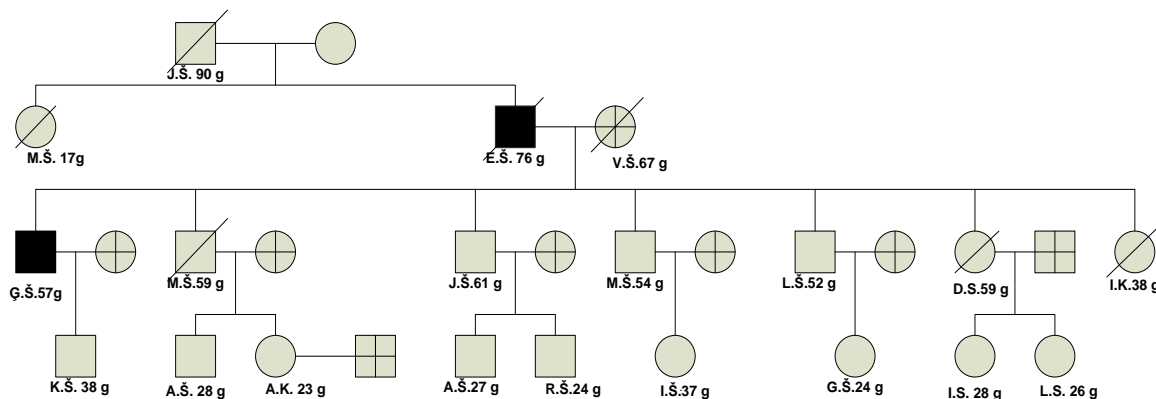
Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža ciltskoks Nr. 2

4.3.2. attēls

BRCA2 mutāciju analīze

Netika veikta 3. 5. 12. 15. 16. daļēji 11. eksona sekvencēšana. Pārējos eksonos gēnu mutācijas netika atklātas.

3. Ģ. Š., 57 gadus vecs. Diagnoze noteikta Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā. Diagnozi apstiprina laparotomijas laikā ņemta histoloģiska atrade, aizkuņģa dziedzerā DT, ↑CA 19–9 (500 U/L). Audzēja stadija T3N1M1. No pirmās pakāpes asinsradiniekiem aizkuņģa dziedzerā vēzis bijis tēvam (76 gadus vecs).



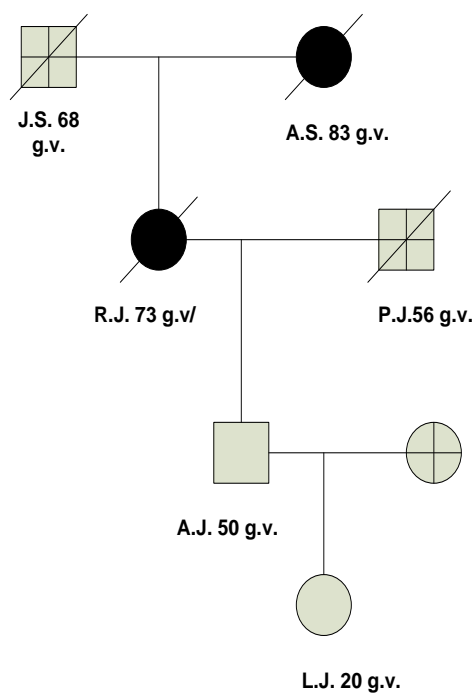
Pārmantotā aizkuņģa dziedzerā vēža ciltskoks Nr. 3

4.3.3. attēls

BRCA2 mutāciju analīze

Netika veikta 16. un daļēji 11. eksona sekvencēšana. Pārējos eksonos mutācijas netika atklātas.

4. R.J., 73 gadus veca. Aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts 2004. gada jūlijā. Diagnoze apstiprināta ar vēdera dobuma US (veidojums aizkuņģa dziedzerī, metastāzes aknās), EUS ar pozitīvu citoloģisku atradi (adenokarcinomas šūnas), ↑CA 19–9 (>1000 U/L). Stadija T3N_xM1. No pirmās pakāpes asinsradiniekiem aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts 1987. gadā mātei 83 gadu vecumā.



Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža ciltskoks Nr. 4

4.3.4. attēls

BRCA2 mutāciju analīze

Netika veikta 3. 15. 16. 26. un daļēji 11. eksona sekvencēšana. Pārējos eksonos mutācijas netika atklātas.

DISKUSIJA

Diskusija par smēķēšanu un aizkuņģa dziedzera vēža risku

Sākot mūsu pētījumu par aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoriem, smēķēšana bija vienīgais riska faktors, kas bija pārliecinoši pierādīts par risku palielinošu gan kohortas, gan gadījumu kontroles pētījumos. Mūsu pētījuma rezultāti to atkārtoti apstiprināja. Smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem, OR bija gandrīz divreiz lielāks (OR 1,85, 95% TI 1,19 – 2,9, $p=0,006$). Bijušiem smēķētājiem risks statistiski ticami neatšķīrās (OR 0,81, 95% TI 0,37 – 1,76, $p=0,6$). Sīkāk analizējot cigarešu paciņgādus, vislielākais risks bija smēķētājiem ar ilgstošu smēķēšanas stāžu: >40 paciņgadi – OR 2,02 (95%TI 1,04 – 4,05, $p=0,04$), 20-39 paciņgadi – OR 2,0 (95% TI 1,15 – 3,5, $p=0,01$). Smēķētājiem ar mazu smēķēšanas stāžu (< 20 paciņgadi) un bijušiem smēķētājiem risks statistiski ticami neatšķīrās. Arī salīdzinot smēķētāju vidējo vecumu, bija statistiski ticama atšķirība ($p=0,01$), proti, smēķētāji bija gados jaunāki ($60\pm 11,03$), salīdzinot ar bijušiem smēķētājiem un nesmēķētājiem ($67,68\pm 9,04$). Salīdzinot pēc dzimuma, statistiski ticams risks bija tikai vīriešiem (OR 2,21, 95% TI 1,18 – 4,14, $p=0,01$), ko gan varētu arī skaidrot ar samērā nelielu sieviešu smēķētāju grupu (13 smēķētājas slimnieču vidū, 7 – kontrolgrupā). Analizējot smēķētāju slimnieku grupu pēc vecuma (≤ 60 gadu un >60 gadu) statistiski ticami rezultāti ($p=0,001$) tika iegūti vīriešu smēķētāju grupā, proti, starp gados jaunākiem slimniekiem bija vairāk smēķētāju. Kombinējot divus riska faktorus – smēķēšanu un pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi, lielāks risks saslimt (OR 2,07, 95% TI 0,97 – 4,41, $p=0,06$) ar aizkuņģa dziedzera vēzi bija vērojams slimnieku grupā, salīdzinot ar nesmēķētājiem bez onkoanamnēzes (proti, riska faktoru kombinācija).

Ir ļoti daudz publikāciju, kas apstiprina smēķēšanu par aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoru. Vidēji smēķēšana palielina risku 2,5 reizes (25% aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu saistīti ar smēķēšanu) (48, 59, 61, 65). Taču ir arī publikācijas, kur šis risks ir vēl lielāks (OR 3,76, 95% TI 1,8 – 7,83) (7). Bijušiem smēķētājiem 10–15 gadus pēc smēķēšanas atmešanas risks bija tāds pats kā nesmēķētājiem (54, 60, 101). T.s viegliem smēķētājiem risks mazinās pat vēl ātrāk – piecu gadu laikā (50). Bijušiem smēķētājiem (īpaši tiem, kam smēķēšanas stāžs ilgāks) risks, lai gan lielāks nekā nesmēķētājiem, tomēr ir bez statistiski ticamas atšķirības (54). Aizkuņģa dziedzera vēža riska pakāpe atkarīga no smēķēšanas stāža. Tiem, kas smēķēja vairāk par 40 paciņgadiem, risks bija pat 3–5 reizes lielāks nekā nesmēķētājiem (54, 64, 65, 101). Par smēķēšanas risku sievietēm mūsu pētījumā statistiski ticami rezultāti netika iegūti (iespējams, mazā personu skaita dēļ), lai gan vairumā pētījumu sievietēm šie rezultāti ir statistiski ticami, piemēram, pie plaušu vēža attīstības un vienāda smēķēšanas stāža sievietēm risks ir divreiz

lielāks nekā vīriešiem, turklāt arī bijušām smēķētājām risks, lai gan bez statistiskas atšķirības, bija nedaudz lielāks kā vīriešiem (49, 54, 61, 65).

Ja salīdzina slimnieku vecumu un smēķēšanu, vairāk smēķētāju ir starp gados jaunākiem sirdzējiem, turklāt vīriešiem. Literatūras apskatā agrīna aizkuņģa dziedzera attīstība saistībā ar smēķēšanu tika novērota t.s. riska grupām. Piemēram, pārmantota pankreatīta gadījumā smēķētājiem vēzis attīstās vidēji 20 gadus agrāk nekā nesmēķētājiem (69). Pārmantota aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā ilgstoša smēķēšana (>20 gadu) risku pat pieckāršo (OR 5,3, 95% TI 2,1 – 13,4), salīdzinot ar mazāku smēķēšanas stāžu (<20 gadu), un aizkuņģa dziedzera vēzis attīstījās vidēji 10 gadus agrāk nekā nesmēķētājiem (95, 129). To, šķiet, var skaidrot ar labi zināmo Knadsona „two-hit” hipotēzi, kur t.s. ģenētiski predisponētām personām (ar iedzimtu mutāciju konkrētā alēlē) vēža manifestēšanās saistīta ar otras alēles mutācijas rašanos, parasti kāda ārējās vides faktora, šai gadījumā smēķēšanas ietekmē.

Mums neizdevās atrast literatūru, kur būtu salīdzināta ģimenes onkoanamnēzes un smēķēšanas kopīgi radītā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību. Mūsu pētījumā šai grupā tika novērots lielāks risks (OR 2,7), lai gan statistiski ticamu atšķirību tas nesasniedza ($p=0,06$).

Apkopojot iepriekš minēto, var secināt, ka gandrīz jebkurš pētījums par smēķēšanas ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību pierādījis dubultu smēķēšanas risku. Labā ziņa ir tā, ka šis ir viens no ietekmējamiem riska faktoriem, kas īpaši būtu attiecināms uz riska grupām (personām ar pārmantotiem sindromiem, kas saistīti ar paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku), un smēķēšanas atmešana būtu viens no vissvarīgākiem preventīviem pasākumiem, lai mazinātu vai attālinātu saslimšanu ar šo ļaundabīgo slimību.

Diskusija par alerģijām un aizkuņģa dziedzera vēža risku

Gan 2005. gada publikācijā par alerģijas un aizkuņģa dziedzera vēža risku pētījumu metaanalīzi (4 kohortas un 10 gadījumu kontroles pētījumi ar 3040 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem) ir pārlicinoši dati par alerģijas protektīvo ietekmi (RR 0,82, 95% TI 0,68 – 0,99) un it īpaši atopiskās alerģijas protektīvo nozīmi aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā (RR 0,71, 95% TI 0,64 – 0,80), gan 2006. gada pārskatā par alerģiju un vēzi konstatēta alerģijas protektīvā ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību (111, 117). Mūsu pētījumā šie rezultāti tika apstiprināti – alerģijas gadījumā OR bija 0,51 (95% TI 0,3 – 0,88, $p=0,017$). Analizējot sīkāk alerģijas apakšgrupas (atopiskā, kontakta, medikamentu, uztura, bronhiālā astma), spilgta protektīva darbība bija tikai atopiskai alerģijai (OR 0,10, 95% TI 0,03 – 0,44, $p=0,002$). Citiem alerģijas veidiem protektīva darbība netika novērota, kā arī netika atklāts nekāds risku

pastiprinošs efekts. Mūsu pētījumā arī netika konstatēta statistiski ticama atšķirība, analizējot aizkuņģa dziedzera vēža slimniekus pēc vecuma, proti, salīdzinot gadus jaunākus (≥ 60 gadu) un vecākus sirdzējus (< 60 gadu), kur p bija 0,34.

Lielā gadījumu kontroles pētījumā ASV (484 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki un 2099 kontrolgrupas dalībnieki) tika novērota alerģijas protektīvā ietekme uz vēža attīstību (OR 0,7, 95% TI 0,5 – 0,9), kas bija izteikta atopiskai alerģijai, bet medikamentu alerģijai tika novērots pat risku pastiprinošs efekts (OR 1,6, 95% TI 1,2 – 2,1). Salīdzinājumam, mūsu pētījumā medikamentu alerģijas OR bija 0,82, 95% TI 0,4 – 1,67 un $p = 0,58$, kas norāda, ka šim faktoram nav faktiski nekādas ietekmes uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību. Atšķirīgas vērtības tika iegūtas, analizējot atsevišķi sievietes un vīriešus. Sievietēm alerģijas protektīvais risks bija ar statistiski ticamu atšķirību (OR 0,43, 95% TI 0,22 – 0,87, $p=0,019$), galvenokārt sakarā ar atopisku alerģiju (OR 0,13, 95% TI 0,29 – 0,61, $p= 0,01$), turpretim vīriešiem šāda efekta nebija (OR 0,63, 95% TI 0,25 – 1,63, $p=0,35$) (95). Līdzīgi rezultāti tika iegūti pētījumā, analizējot atopiskās alerģijas incidenci vēža slimniekiem (400 cilvēki) un kontrolgrupā (400 cilvēki), kur sievietēm atopiskā alerģija bija biežāk nekā vīriešiem ($p<0,001$) (115).

Viens no lielākiem gadījumu kontroles pētījumiem, kas pierādīja alerģijas protektīvo nozīmi aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā norisa ASV no 1994. līdz 2001. gadam. Tajā bija iesaistīti 532 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki un 1701 kontrolgrupas dalībnieki. Kopējais alerģijas risku mazinošais efekts bija OR 0,77 (95% TI 0,63 – 0,95), ar spilgtāko efektu atopiskai alerģijai. Vēl šai pētījumā tika novērots alerģijas protektīvais kumulatīvais efekts, proti, jo vairāk alerģijas, jo mazāks vēža risks ($p=0,0006$), kā arī, jo smagāka alerģijas izpausme, jo mazāks risks ($p=0,003$). Interesanti, ka mazāks vēža risks bija tad, ja alerģija tika novērota vecākiem cilvēkiem. Vēl šai pētījumā tika vērtēta uztura alerģijas ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību, taču statistiski ticama protektīva darbība netika novērota (112).

Tomēr ne visos pētījumos pierādīta alerģijas protektīvā ietekme uz vēža attīstību. Tā, piemēram, 2005. gada publikācijā liela kohortas (7838 sievietes un 5973 vīrieši) pētījuma rezultāti nepierādīja alerģijas, arī atopiskās alerģijas protektīvo ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību, bet dažu audzēju (Hodžkina, ne-hodžkina limfoma, melanoma) gadījumā bija novērots pat risku pastiprinošs efekts, turklāt tas atšķīrās sievietēm un vīriešiem, līdzīgi kā mūsu pētījumā (116). Arī lielā kohortas pētījumā (3038 dalībnieki) Austrālijā tika iegūti pretrunīgi dati par atopiskās alerģijas ietekmi uz dažādu vēža veidu attīstību, taču ne attiecībā uz aizkuņģa dziedzera vēzi (tas netika analizēts) (118).

Taču, ņemot vērā pēdējo gadu publikācijas, kas ir lielu pētījumu metaanalīzes ar statistiski ticamiem rezultātiem, kā arī pārskata rakstus par alerģijas saistību ar vēža attīstību,

var diezgan droši apgalvot par atopiskās alerģijas protektīvo nozīmi aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā. Turklāt to apstiprina gan klīniski pētījumi par sekmīgu imunizāciju ar granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošā faktora sekretējošo vakcīnu (tika iegūta ilgāka slimības remisija), gan arī pētījumi par alerģisku cilvēku mazāku audzēja progresijas risku un lielākām iespējām tikt izārstētiem (119, 120).

Diskusija par ģimenes onkoanamnēzi un aizkuņģa dziedzera vēža risku

Daudzi audzēji tiek pārmantoti. Ar gēnu analīzēm izdevies noskaidrot konkrētas mutācijas, kas rada paaugstinātu audzēja risku mūža laikā. Vai cilvēkiem ar dažādiem audzējiem ģimenes anamnēzē aizkuņģa dziedzera vēža risks ir lielāks nekā kontrolgrupā? Vai vairāki audzēji ģimenes anamnēzē rada lielāku risku nekā atsevišķi audzēji? Mūsu pētījumā pozitīva ģimenes onkoanamnēze bija 59 (31,4%) slimniekiem un 52 (27,7%) kontrolgrupas dalībniekiem, kas nebija statistiski atšķirīgi (OR 1,19, 95% TI 0,76 – 1,86, $p=0,42$). Analizējot audzēju skaitu ģimenē, tika konstatēts palielinošs risks, pieaugot audzēju skaitam ģimenes anamnēzē (ja ir viens audzējs ģimenes anamnēzē - OR 1,027, 95% TI 0,61 – 1,7, $p=0,917$, ja ir trīs un vairāk audzēju - OR 2,63, 95% TI 0,5 – 3,8, $p=0,25$). Analizējot atsevišķi katra audzēja biežumu, statistiski ticama atšķirība starp slimniekiem un kontrolgrupu netika iegūta, bet biežāk sastopami audzēji (kuņģa, plaušu, krūts, dzemdes vēzis) bija tie, kas pēc Latvijas Vēža reģistra datiem, sastopami biežāk. Pēc audzēju sastopamības biežuma līdzīgi dati iegūti pētījumā Itālijā, kur tika analizēts audzēju risks aizkuņģa dziedzera vēža pacientu asinsradiniekiem (133). Analizējot mūsu pētījuma onkoanamnēzes risku starp vīriešiem un sievietēm, lai gan bez statistiskas atšķirības, tomēr tendence bija spilgtāka vīriešiem (attiecīgi $p=1,0$ sievietēm un $p=0,23$ vīriešiem), turklāt, analizējot tikai slimnieku grupu pēc dzimuma, statistiski ticama atšķirība starp dzimumiem netika sasniegta ($p=0,073$), bet spilgtāka bija sievietēm. Analizējot vecumu, jaunāku slimnieku īpatsvars (≥ 60 gadiem) statistiski ticami ($p=0,042$) bija novērots vīriešiem.

Liela gadījumu kontroles pētījuma ASV (484 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki un 2099 kontrolgrupas dalībnieki) dati par aizkuņģa dziedzera vēža riska faktoriem liecina par 30% paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku pozitīvas ģimenes onkoanamnēzes gadījumā (OR 1,3, 95% TI 1,1 – 1,6), kas mūsu pētījumā netika apstiprināts. No konkrētiem vēža veidiem visaugstākais risks bija aizkuņģa dziedzera vēzim ģimenes anamnēzē (OR 3,2, 95% TI 1,8 – 5,6). Interesanti, ka risks bija lielāks, ja vēzis bija vienas paaudzes cilvēkiem (brāļiem un/vai māsām) – OR 3,6, 95% TI 1,5 – 8,7, nekā vecākiem (OR 2,6, 95% TI 1,2 – 5,4). Mūsu pētījumā aizkuņģa dziedzera vēzim ģimenes anamnēzē OR bija 1,51 (95% TI 0,42 – 5,46,

$p=0,52$), kas nedeļa statistiski ticamu rezultātu. Šai pētījumā no citiem audzējiem statistiski ticami biežāk bija kolorektāls vēzis (OR 1,7), olnīcu vēzis (OR 5,3), statistiski nenozīmīgi lielāks risks bija dzemdes vēzim (OR 1,5), krūts vēzim (OR 1,3) un aknu vēzim (OR 1,4) (95).

Pētījumā Marburgas universitātē atklāja, ka aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem ir lielāka risks attīstīties citiem audzējiem. No 69 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem 13 (18,8 %) dzīves laikā bija attīstījušies citi audzēji, bet vienam sirdzējam – četri dažādas lokalizācijas audzēji. Slimnieku vidējais vecums un dzīvildze neatšķīrās no slimniekiem bez citas lokalizācijas audzējiem (136). Mūsu pētījumā četriem slimniekiem (2,1 %) arī bija citas lokalizācijas audzēji (diviem – urīnpūšļa, pa vienam – krūts un plaušu vēzis).

Vēl vienā pētījumā par sporādisku aizkuņģa dziedzera vēzi saistībā ar pārmantotu BRCA2 mutāciju un ģimenes onkoanamnēzi no 165 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem pozitīva ģimenes onkoanamnēze pirmās pakāpes asinsradiniekiem tika novērota 48 gadījumos (30%). No audzēju lokalizācijām visbiežāk bija kuņģa, krūts, kolorektāls, plaušu, nezināmas etioloģijas audzēji un aizkuņģa dziedzera vēzis. Vērtējot t.s. ģimenes audzēju risku (*familial aggregation of cancer*) 48 slimniekiem, 34 (70%) cilvēkiem bija viens audzējs ģimenes anamnēzē, 11 (23%) cilvēkiem – divi audzēji ģimenes anamnēzē, trim (6,2%) cilvēkiem – trīs pirmās pakāpes asinsradinieku anamnēzē (172). Salīdzinot ar ģimenes onkoanamnēzes biežumu mūsu pētījumā, tie ir ļoti līdzīgi gan audzēju veida un biežuma ziņā, gan arī ģimenes audzēju riska ziņā – mūsu pētījumā no cilvēkiem ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi viens audzējs bija 67% gadījumu, divi audzēji – 28,5%, bet trīs audzēji – 8,9% gadījumu. Vienīgā atšķirība – šai pētījumā tika ņemta vērā tikai pirmās pakāpes asinsradinieku onkoanamnēze, bet mūsu pētījumā – arī otrās pakāpes asinsradinieku onkoanamnēze (apmēram 20% ģimenes anamnēzes audzēju gadījumu).

Gadījumu kontroles pētījumā tika analizēta saistība starp gastrointestinālo audzēju (aknu, žultspūšļa un aizkuņģa dziedzera vēzis) slimnieku un gastrointestināla vēža ģimenes anamnēzi pirmās pakāpes asinsradiniekiem, pieņemot, ka šie audzēji varētu radīt paaugstinātu minēto trīs audzēju risku. Paaugstināta riska sakars tika novērots tikai konkrēto audzēju gadījumā, piemēram, hepatocelulāra karcinoma slimniekam un aknu vēzis ģimenes anamnēzē, aizkuņģa dziedzera vēzis slimniekam un attiecīgi aizkuņģa dziedzera vēzis ģimenes anamnēzē. Aizkuņģa dziedzera vēža risks aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā ģimenes anamnēzē bija 3 (95% TI 1,4 – 6,6), kas jau iepriekš tika apstiprināts citos pētījumos (135). Mūsu pētījumā šo paaugstināto risku aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā ģimenes anamnēzē nenovērojām (OR 1,51, 95% TI 0,42 – 5,46, $p=0,52$). Citi audzēji – kuņģa, kolorektāls, barības vada vēzis – ne mūsu, ne iepriekš minētajā pētījumā nedeļa statistiski ticamus rezultātus par aizkuņģa dziedzera vēža risku.

Mūsu pētījumā samērā lielu grupu veidoja slimnieki, kas ir jaunāki par 60 gadiem (30,3%). Veicot sīkāku šās grupas analīzi, un salīdzinot to ar slimnieku grupu pēc 60 gadu vecuma, ņemot vērā ģimenes onkoanamnēzi, statistiski ticama atšķirība netika iegūta ($p=0,47$). Arī analizējot sīkāk ģimenes onkoanamnēzes skartos asinsradniekus (proti, vērtējot, vai vairāki audzēji ģimenes anamnēzē nepastiprina risku, salīdzinot ar gados vecākiem slimniekiem), statistiski ticami rezultāti netika iegūti ($p=0,76$). Sadalīt vēl sīkāk šo grupu un vērtēt pēc konkrēta audzēju veida ģimenes anamnēzē nebūtu lietderīgi mazā audzēju skaita dēļ.

Mejo klīnikā ASV tika analizēta 624 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku ģimenes onkoanamnēze starp pirmās un otrās pakāpes asinsradniekiem, īpašu uzmanību pievēršot t.s. iespējamajiem pārmantotiem vēža veidiem (aizkuņģa dziedzera, krūts, olnīcu, kolorektāls vēzis un melanoma). Zināms, ka bieži cilvēkiem ar ģenētisku predispozīciju aizkuņģa dziedzera vēzis rodas agrīnāk. Izvirzītais jautājums bija, vai cilvēkiem ar agrīnāku aizkuņģa dziedzera vēža sākumu zināmu risku dod iespējams pārmantots audzējs ģimenes anamnēzē. Salīdzinot rezultātus slimniekiem ar iespējamu pārmantotu audzēju ģimenes anamnēzē ar slimniekiem bez ģimenes onkoanamnēzes, statistiski ticami rezultāti tika iegūti par krūts, olnīcu, kolorektālu vēzi un melanomu, proti, šiem cilvēkiem aizkuņģa dziedzera vēzis radās agrīnāk (130). Interesanti, ka šai pētījumā statistiski ticami dati netika iegūti par pārmantoto aizkuņģa dziedzera vēzi ($- 0,61$ gads, $p=0,65$), pat ņemot vērā vairāku asinsradnieku saslimšanu ar šo audzēju ($p=0,056$), kas ir pretrunā ar daudzu pētījumu rezultātiem (131, 139). Tāpat statistiski ticami rezultāti par slimības sākumu netika iegūti par citiem ar smēķēšanu saistītiem audzējiem (urīnpūšļa, galvas/kakla vai plaušu audzējiem). Analizējot mūsu pētījuma pārmantotā ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku vecumu, tas attiecīgi bija 73, 71, 69, 67 un 57, kas norāda, ka, caurmērā, arī mūsu slimniekiem vidējais vecums atbilst vidējam saslimšanas vecumam populācijā.

Diskusija par BRCA2 gēna mutāciju

Mūsu pētījumā četri slimnieki (2,1%) ar pārmantoto ģimenes aizkuņģa dziedzeru vēzi tika iekļauti EUROPAC reģistrā, FPC atzarā. Šo sirdzēju asinis tika nosūtītas uz Liverpūles universitāti BRCA2 mutāciju noteikšanai. BRCA2 gēns lokalizējas 13. hromosomā, to veido 28 eksoni, gēna garums ir 10,985 bp. BRCA2 mutāciju „karstais eksons”, kurā mutācijas pārmantota aizkuņģa dziedzeru vēža gadījumā tiek atrastas visbiežāk, ir 11. eksons (no 3035 – 6629. nukleotīdiem, ar biežāko mutāciju 6174delT), lai gan mutācijas tiek atklātas arī citos eksonos. Mūsu slimnieku BRCA2 gēna eksonu sekvencēšana mutācijas neuzrādīja. Jāpiebilst, ka vienai slimniecei (69 gadus veca, divi pirmās pakāpes asinsradinieki ar aizkuņģa dziedzeru vēzi) BRCA2 gēns tika sekvencēts pilnībā, bet pārējiem trim slimniekiem tika veikta daļēja BRCA2 eksonu sekvencēšana, arī 11. eksona daļēja pārbaude. Šādi rezultāti nav nekas neparasts, jo pētījumu rezultāti liecina, ka šo mutāciju atrod 0 – 20% riska grupu personām (ar aizkuņģa dziedzeru vēzi vai citiem audzējiem ģimenes anamnēzē), pie tam mūsu izmeklēto slimnieku bija ļoti maz, un iespējams, ka mūsu populācijai šī mutācija nav raksturīga. Datus par BRCA2 mutācijas biežumu aizkuņģa dziedzeru vēža (gan pārmantota, gan sporādiska) gadījumā apstiprina šādi pētījumi.

Lai izpētītu, vai BRCA2 mutācijai ir nozīme pārmantota aizkuņģa dziedzeru vēža gadījumā, no diviem Eiropas reģistriem – EUROPAC (12 ģimenes) un Vācijas Vēža fonda (*German Cancer Foundation*) (14 ģimenes) tika iekļautas 26 ģimenes ar FPC, pie tam neviena ģimene nebija aškenazi ebreju pēcteči vai arī ar pārmantotu krūts un/vai olnīcu vēzi, proti, paaugstinātu BRCA2 mutācijas risku (163, 174). Trīs ģimenēs BRCA2 gēna 11. eksonā tika konstatētas *germline frameshit* mutācijas (t.s. rāmja nobīdes mutācija, kas izraisa priekšlaicīgu stopkodona veidošanos un producē nefunkcionējošu BRCA2 proteīnu, 12%, 95% TI 2 – 30%). Divās ģimenēs tika konstatēta līdz šim neklasificēta BRCA2 mutācija, radot kopējo risku 19% (95% TI, 7 – 39%) (164).

2007. gada februārī publikācijā žurnālā tika apkopoti dati par lielu pētījumu Ziemeļamerikā (Mejo klīnikā un *Mount Sinai* slimnīcā Toronto), kur tika apsekotas 151 augsta riska ģimenes ar FPC anamnēzē (vidējais slimnieku vecums 62,8 gadi). Piecās ģimenēs tika atklātas BRCA2 *truncating* (jeb *nonsense*) mutācijas. No tām - trīs ģimenēs bija pozitīva krūts vēža ģimenes anamnēze, trīs ģimenēs – divi vai vairāk pirmās un otrās pakāpes asinsradinieki ar aizkuņģa dziedzeru vēzi anamnēzē, bet četrās ģimenēs – aizkuņģa dziedzeru vēzis pirms 55 gadu vecuma. Apkopojot rezultātus kopā ar 29 FPC ģimenēm no Džona Hopkinša slimnīcas, tika konstatēti 10 mutāciju nesātāji no 180 ģimenēm, radot FPC ģimenēm 6% BRCA2 mutācijas risku (167).

Vēl viens pētījums, kur salīdzināja BRCA2 mutācijas biežumu aizkuņģa dziedzera vēža riska grupās un sporādiska vēža gadījumā, norisa Austrumspānijā (pētījuma centrs Barselonas universitāte) no 1992. līdz 1995. gadam. BRCA2 mutācijas tika analizētas divās dalībnieku grupās: vienā grupā (23 cilvēki) bija personas ar augsta riska ģimenes anamnēzi (viens vai vairāki asinsradinieki ar aizkuņģa dziedzera vēzi vai divi un vairāk asinsradinieki ar citas lokalizācijas audzējiem ģimenes anamnēzē), otrā grupā (49 cilvēki) – personas bez palielināta riska ģimenes audzēju anamnēzes. Starp pirmās grupas dalībniekiem sešiem bija aizkuņģa dziedzera vēža, bet deviņiem – krūts vēža ģimenes anamnēze. Pirmā grupā 11 cilvēkiem tika veikta pilna BRCA2 gēna pārbaude, 12 cilvēkiem – gandrīz pilna (26 eksonu sekvencēšana) BRCA2 analīze, bet nevienā gadījumā mutācijas netika atrastas. Otrā grupā tika veikta BRCA2 riska rajonu pārbaude - tika veikta 2138-2888 nukleotīdu sekvencēšana, lai atrastu 2458insT mutāciju, un 5578-6354 nukleotīdu sekvencēšana, lai atklātu 6076delGTGA, 6158insT un 6174delT mutācijas. Tikai vienam 59 gadu vecam aizkuņģa dziedzera vēža slimniekam ar smēķēšanu anamnēzē tika atrasta reta *missense* mutācija T5868G (Asn1880Lys) - variants, kas ļoti reti aprakstīts krūts vēža gadījumā un to galvenokārt sastop afrikāņu izcelsmes sirdzējiem (172). Šai pašā pētījumā 245 sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku audu paraugu analīzē pēc pankreatektomijas divos (0,8%) gadījumos konstatēja BRCA2 *germline* 6174delT mutāciju un vienā gadījumā (0,4%) – 6158insT mutāciju, radot 1,2% BRCA2 mutācijas biežumu sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā. Vienam slimniekam bija krūts vēzis ģimenes anamnēzē, vēl vienam – prostatas vēzis ģimenes anamnēzē, bet nevienam mutāciju nēsātājam nebija aizkuņģa dziedzera vēzis ģimenes anamnēzē. Pie tam slimnieku vidējais vecums bija 70 gadu, kas atbilst sporādiska vēža rašanās vecumam. Pēc pētījuma datiem, BRCA2 mutācijas biežums aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā atbilst sporādiska krūts un olnīcu vēža mutāciju biežumam (<4%) (168). Paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku BRCA2 gēna mutācijas nēsātājiem apstiprinājis arī liels pētījums Kanādā, Ontario provincē, Toronto universitātē (RR 6,6, 95% TI 1,9 – 23) (186).

Apkopojot iepriekš rakstīto, var secināt, ka pārmantotu BRCA2 mutāciju gadījumā var izdalīt vismaz trīs vēža fenotipus. Pirmais fenotips ir BRCA2 mutāciju nēsātāji ar krūts un olnīcu vēzi ģimenes anamnēzē, kurus vēl var klasificēt arī pēc aizkuņģa dziedzera vēža esamības. Otru fenotipu veido sporādiskā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki ar pārmantoto BRCA2 mutāciju, bez krūts vai aizkuņģa dziedzera vēža ģimenes anamnēzes. Trešo fenotipu veido pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki ar pārmantoto BRCA2 mutāciju, bez krūts vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzē.

Diskusija par BRCA1 gēna mutācijām

90 aizkuņģa dziedzera vēža slimnieku DNS paraugi tika pārbaudīti, lai noteiktu Latvijas populācijā divas prevalējošas mutācijas – 5382insC, 4154delA un divas retāk sastopamas mutācijas (300T>G un 185delAG) (188, 190). Kontrolgrupai (640 dalībnieki) tika pārbaudīta 5382insC un 4154delA mutācija, un tikai vienam slimniekam (0,15%) tika konstatēta 5382insC mutācija. Diviem aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (2,2%) tika konstatēta 5328insC mutācija, diviem slimniekiem (2,2%) – 4154delA mutācija, kas deva statistiski ticamu rezultātu (OR 6,68, 95% TI 4,12 – 10,79, p=0,0010). Jāpiebilst, ka trīs slimnieki bija vīrieši un tikai vienam bija, iespējams, pārmantots krūts vēzis ģimenē (sk. rezultātus). Tādējādi mūsu rezultāti apstiprina, ka BRCA1 mutācijai ir nozīme ne tikai pārmantota krūts un olnīcu vēža, bet arī aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, turklāt, iespējams arī sporādiska vēža attīstībā.

Līdz šim lielākais pētījums (dizains – kohortas), kas to apstiprinājis, veikts Lielbritānijā, iesaistot 11 847 personas no 699 ģimenēm 30 pētījumu centros Eiropā un Ziemeļamerikā ar krūts un/vai olnīcu vēzi ģimenē, un vismaz vienu personu ģimenē ar zināmu BRCA1 mutāciju. 2245 personām (18,9%) tika konstatēta BRCA1 mutācija, 1106 (9,3%) mutācija netika atklāta, bet 8496 (71,7%) personām mutācijas netika pārbaudītas. Pētījums tika pabeigts 1999. gadā. Risks tika pārbaudīts visiem vēža veidiem, kas attīstījās pētījuma laikā. Aizkuņģa dziedzera vēzis attīstījās diviem BRCA1 mutācijas nēsātājiem, radot RR 2,26 (95% TI 1,26 – 4,06, p=0,004), pie tam spilgtāk sievietēm, kas jaunākas par 65 gadiem (RR 3,10, 95% TI 1,43 – 6,70, p=0,008) (173). Arī mūsu pētījumā no četriem mutāciju nēsātājiem divi (50%) bija jaunāki par 65 gadiem (45 gadu vecs vīrietis un 43 gadu veca sieviete). Mūsu pētījumā gadījumu skaits (4,4%) bija lielāks, tomēr, ņemot vērā mūsu pētījuma dizainu – gadījuma kontroles, proti, meklēt vēža slimniekiem BRCA1 mutāciju, vai, kā iepriekš aprakstītā pētījumā (kohortas) – novērtēt vēža risku BRCA1 mutācijas nēsātājiem, šos rezultātus ir grūti salīdzināt un tie var atšķirties pat statistiski ticamā gadījumā.

Pētījumā Toronto *Mount Sinai* slimnīcā no 1995. līdz 1999. gadam tika iesaistīti aizkuņģa dziedzera vēža slimnieki (bez kontrolgrupas) ar histoloģiski verificētu diagnozi, no 102 dalībniekiem 27 (26%) slimnieki bija ar iespējamu pārmantotu vēzi (krūts un olnīcu, aizkuņģa dziedzera vēzi, melanomu, HNPCC) vai agrīnu citas lokalizācijas vēzi ģimenes anamnēzē. Šiem sirdzējiem, atkarā no riska pakāpes un audzēja tipa ģimenes anamnēzē, tika analizētas pārmantotās mutācijas p16, BRCA1, BRCA2, hMSH2, hMLH1. BRCA1 mutācija tika analizēta septiņiem cilvēkiem ar krūts un olnīcu vēzi ģimenes anamnēzē. Tikai vienam

slimniekam ar krūts un olnīcu vēzi ģimenes anamnēzē tika konstatēta BRCA1 *frameshift* (5382insC) mutācija, turklāt viņš bija aškenazi ebreju pēctecis, kas norāda uz palielinātu iespēju būt BRCA1 mutācijas nēsātājam (187). Jāpiebilst, ka apmēram 2,5% aškenazi ebreju ir BRCA1/BRCA2 mutācijas nēsātāji. Tādējādi ir grūti salīdzināt mūsu pētījuma rezultātus, ņemot vērā iepriekš minētos faktus (slimnieki ar paaugstinātu BRCA1 mutāciju risku).

Pētījumā ASV, Pensilvānijas un Mičiganas universitātē, no 1994. līdz 2001. gadam, izmantoja divu akadēmisku krūts un olnīcu vēža riska vērtēšanas klīniku datubāzes un noteica dažādu vēža veidu kumulatīvo risku 483 (381 sieviete un 102 vīrieši) BRCA1 mutāciju nēsātājiem ar krūts vēzi anamnēzē vai ģimenes anamnēzē. BRCA1 mutāciju gadījumā tika pierādīts paaugstināts aizkuņģa dziedzera vēža kumulatīvais risks – 3,6% (95 % TI 1,9 – 5,3%) pret 1,3% risku vispārējā populācijā (trīsreiz lielāks) un RR 2,8 ($p < 0,05$) (191).

1997. gada publikācijā par pētījumu, kurā piedalījās 5318 aškenazi ebreju, kas izpildīja epidemioloģisku anketu un deva asins paraugus BRCA1 un BRCA2 mutāciju noteikšanai, BRCA1 mutācijas tika konstatētas 61 cilvēkam, taču statistiski ticami paaugstināts aizkuņģa dziedzera vēža risks netika konstatēts (193).

Neilgi pēc BRCA1 gēna atklāšanas un tā saistības ar krūts un olnīcu vēzi noskaidrošanai, Lielbritānijā no *Breast Cancer Linkage Consortium* tika analizētas 33 ģimeņu pārstāves ar BRCA1 mutāciju un krūts vēzi anamnēzē, lai precizētu atkārtota krūts, olnīcu, kā arī citu vēža veidu risku. Par citu vēža veidu risku statistiski ticami rezultāti tika iegūti par prostatas vēzi (RR 3,33, 95% TI 1,78 – 6,20) un resnās zarnas vēzi (RR 4,11, 95% TI 2,36 – 7,15), bet ne par aizkuņģa dziedzera vēzi (194).

Pēdējais pētījums, kurā aprakstīts BRCA1 mutācijas nozīmīgums aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, tika veikts Kreitonas universitātē ASV 2004. gadā, kur no pārmantotā krūts vēža datubāzes (*Hereditary Breast Cancer Resource*) atlasīja 112 ģimenes ar BRCA1 ($n=83$) un BRCA2 ($n=29$) mutāciju nēsātājiem. Tika atlasītas 19 ģimenes ar aizkuņģa dziedzera vēzi ģimenes anamnēzē (BRCA1=15, BRCA2 = 4). Analizējot ģimeņu ciltskokus, tika noskaidrotas deviņas ģimenes, kurās aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem varētu būt ticama BRCA1 mutācija (10,8% BRCA1 mutāciju nēsātāju) (169). No statistikas viedokļa atkal ir grūti salīdzināt šo pētījumu ar mūsējo (vienam cilvēkam ar BRCA1 mutāciju, iespējams, bija pārmantots krūts vēzis ģimenes anamnēzē), jo atšķiras slimnieku grupa un pētījuma dizains, tomēr secinājums ir viens – BRCA1 mutācijai ir nozīme aizkuņģa dziedzera vēža attīstībā, turklāt ne vien pārmantota, bet arī sporādiska vēža gadījumā (170). Beidzot šo diskusijas daļu, varētu citēt Pensilvānijas universitātes profesora Deivida Vitkomba (*David Whitcomb*) rakstu, ka, iespējams, aizkuņģa dziedzera vēzis ir trešais biežākais vēža veids (aiz krūts un olnīcu vēža), kas saistīts ar mutācijām BRCA1/BRCA2 gēnos (192).

Diskusija par ARLTS1 gēna mutāciju

ARLTS1 gēns ir ADP (adenozīna difosfāta) ribozilējošā faktora (ARF) daļa, kas nesena tika atklāts kā audzēju nomācējgēns un lokalizējas 13. hromosomā. To veido divi eksoni. Gēna produkti – ARF proteīni ir GTP (guanozīna trifosfāta) saistošie proteīni, kas nodrošina šūnu cikla regulāciju un bioķīmisko reakciju kaskādes. Audzēju gadījumā ARLTS1 inaktivāciju ierosina abu alēļu promotoriska hipermetilācija (197 – 199). Pirmā publikācija par šā gēna iesaisti karcinogēnēzē bija 2005. gadā, norādot, ka ARLTS1 gēna Trp149Stop *nonsense* mutācija izraisa priekšlaicīgu translācijas pārtraukšanu, sekojošu šūnu apoptozes mazināšanos, šī mutācija gadījuma kontroles pētījumā tika statistiski ticami biežāk konstatēta ģimenes audzēju predispozīcijā (197). Tāpēc mēs nolēmām pārbaudīt ARLTS1 gēna biežāk aprakstītās mutācijas aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem un kontrolgrupas dalībniekiem. Pie tam ne toreiz, ne arī tagad nav starptautisku publikāciju, ka šīs mutācijas būtu analizētas tieši aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem.

ARLTS1 gēnā 90 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem un 256 kontrolgrupas dalībniekiem (vidējais vecums 57 gadi) analizējām trīs biežāk aprakstītās mutācijas – divas nukleotīda nomaiņas – *missense nonsynonymous* mutācijas – Pro131Leu un Cys148Arg un vienu stopkodona veidojošu (*nonsense*) mutāciju – Trp149Stop. Mēs atklājām ļoti daudz mutanto alēļu nēsātāju. Divas mutantās alēles – 392C>T (Pro131Leu) un 446G>A (Trp149Stop) – sastop relatīvi reti, turpretim 442C>T (Cys148Arg) daudz atrod kontrolgrupas dalībniekiem (mūsu pētījumā 169 (66%) no 256), kā arī slimniekiem (41 (45,6%) no 90), turklāt to apstiprina arī citi līdz šim veikti pētījumi. Mēs nekonstatējām Pro131Leu alēles nēsātāju paaugstinātu vēža risku, kas tika apstiprināts arī citos pētījumos (197, 198). Mūsu pētījums neapstiprināja arī mutācijas 442C>T (Cys148Arg) paaugstināto risku aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā. Turklāt mēs novērojām pat iespējamu protektīvu ietekmi uz aizkuņģa dziedzera vēža attīstību šās alēles mutācijas gadījumā, kas tika arī statistiski ticami apstiprināts (OR 0,43, 95% TI 0,26 – 0,70, p=0,001).

Četriem aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem tika novērota Trp149Stop mutācija, proti, 4 no 90 (4,4%), un, salīdzinot ar kontrolgrupu (3 no 256 (1,1%)), slimības risks ir lielāks aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem – OR 3,9, 95% TI 0,86 – 17,87, p=0,078. Tāpēc būtu lietderīgi turpināt konkrēto mutāciju (Cys148Arg un Trp149Stop) analīzi gan aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, gan kontrolgrupas dalībniekiem, lai apstiprinātu to nozīmi gan sporādiska vēža gadījumos, gan paaugstināta onkoloģiskā riska personām lielākā pētījuma grupā.

Ja salīdzinām mūsu pētījuma rezultātus ar citiem līdz šim veiktiem pētījumiem, par atskaites punktu vispirms būtu minams pirmais pētījums par ARLTS1 gēna mutācijām, kas tika veikts ASV, Ohajo universitātē, sadarbībā ar pētījumu centriem Eiropā (Itālijā, Dānijā, Bukarestē). Pētījuma dizains – gadījuma kontroles, tika analizēti 215 sporādisku audzēju DNS paraugi (65 slimnieki ar vairogdziedzera vēzi, 58 – ar kolorektālu vēzi, 48 – ar krūts vēzi, 39 – ar hronisku limfoleikozi, 5 – ar plaušu vēzi, 1 – ar idiopātisku pancitopēniju), 109 DNS paraugi no personām ar pārmantotu vai multipliem audzējiem ģimenes anamnēzē, to vidū 69 BRCA1/BRCA2 mutācijas negatīvas sievietes ar krūts vēzi ģimenes anamnēzē, 17 vīrieši gan ar prostatas vēzi, gan melanomu (p16 mutācijas negatīvi), 17 personas ar ģimenes hronisko limfoleikozi (skarti vismaz divi pirmās pakāpes asinsradnieki), 6 cilvēki ar aizkuņģa dziedzera vēzi vai melanomu (p16 vai p14ARF gēna mutāciju negatīvi, ar vismaz vienu aizkuņģa dziedzera vēža vai melanomas gadījumu ģimenes anamnēzē). Kontrolgrupu veidoja 475 veseli cilvēki jeb personas bez onkoloģiskām slimībām. Pirmā analizējamā mutācija Trp149Stop (G446A) tika novērota 2,1% (10 no 475) kontrolgrupas dalībniekiem, 3,7% sporādisku audzēju slimniekiem (8 no 216), veidojot $p=0,09$. Salīdzinot mutācijas biežumu ar sporādiska un pārmantotā vai multiplā ģimenes vēža slimniekiem (5,5% mutācijas nēsātāju), tika iegūta statistiski ticama atšķirība – OR 5,7, 95% TI 1,3 – 2,48, $p=0,02$. Analizējot Pro131Leu (C392T) un Cys148Arg (T442C) mutācijas, tās attiecīgi tika konstatētas 6,2% un 66,9% kontrolgrupas dalībniekiem, 6,5% un 58,8% sporādiska audzēja un 3,7% un 73,4% pārmantotu audzēju gadījumā, neradot statistiski ticamu atšķirību starp minētām grupām. Atšķirā no mūsu pētījuma rezultātiem netika vērtēta Cys148Arg mutācijas iespējamā protektīvā nozīme audzēju attīstībā, lai gan, spriežot pēc biežuma (kontroles, sporādiskā un pārmantotā vai multiplā vēža ģimenes anamnēzē), tie, iespējams būtu negatīvi, proti, statistiski nenoizīmīgi (197).

Trp149Stop mutāciju biežāk novēroja pārmantotu un multiplu audzēju gadījumos ģimenes anamnēzē (197). Analizējot mūsu slimnieku grupu, kuri bija šās mutācijas nēsātāji (4 no 90 jeb 4,4%), diviem cilvēkiem bija pozitīva ģimenes onkoanamnēze (67 gadu vecai slimniecei brālim sarkoma ģimenes anamnēzē, 53 gadu vecam vīrietim prostatas vēzis tēvam un tēva tēvam, bet vienai slimniecei (BRCA1 negatīva) trīs gadus pirms aizkuņģa dziedzera vēža diagnosticēšanas veikta mastektomija krūts vēža dēļ. Vienam slimniekam (59 gadus vecs) ģimenes onkoanamnēze bija negatīva. Tāpēc varam secināt, ka arī mūsu grupā Trp149Stop mutācija biežāk bija personām ar pozitīvu ģimenes anamnēzi vai vairāku audzēju anamnēzi vienam slimniekam. Tomēr mazā slimnieku skaita dēļ šīs mutācijas (gan Cys148Arg iespējamā protektīvā ietekme, gan Trp149Stop risku palielinošais efekts) būtu vēlams precizēt.

ARLTS1 gēna mutāciju pētījums paaugstināta ģimenes krūts vēža riska personām tika veikts vairākos Vācijas universitāšu centros 2005. gadā. Gadījumu kontroles pētījumā tika

iesaistītas 482 BRCA1/BRCA2 mutācijas negatīvas augsta ģimenes krūta vēža riska personas un 530 veselas sievietes. Tāpat kā mūsu pētījumā, Pro131Leu mutācijas biežums statistiski neatšķīrās starp augsta riska ģimenes krūts vēža personām un kontrolgrupas dalībniekiem ($p=0,43$), turpretim Cys148Arg mutāciju (mūsu pētījumā protektīva ietekme – OR 0,43, 95% TI 0,26 – 0,70, $p=0,001$) biežāk atklāja augsta riska ģimenes krūts vēža gadījumos – OR 1,47, 95% TI 1,04 – 2,06, $p=0,03$. Savukārt Trp149Stop mutācijas biežums tikai nedaudz biežāk tika novērots augsta riska krūts vēža slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupas dalībniekiem ($p=0,23$). Analizējot 46 bilaterālā krūts vēža gadījumus ar Pro131Leu un Cys148Arg mutāciju, statistiski ticama atšķirība netika konstatēta (attiecīgi $p=0,91$ un $p=0,49$), bet Trp149Stop mutācija deva statistiski ticamu atšķirību (OR 4,11, 95% TI 1,27 – 13,31, $p=0,011$), turklāt augsta riska personām tas bija vēl spilgtāks ($p=0,003$) (198).

Polijā, Pomerānijas universitātē, tika veikts liels gadījumu kontroles pētījums, lai precizētu Trp149Stop (G446A) mutācijas nozīmi sporādiska un palielināta ģimenes audzēju riska (*cancer familial aggregation*) gadījumā. Pētījumā tika iekļauti 1686 slimnieki (497 krūts, 343 prostatas vēža, 397 melanomas, 182 vairogdziedzera papillāra un 299 balsenes vēža slimnieki). Papildus visos gadījumos tika analizēta ģimenes onkoanamnēze. Palielināts ģimenes onkoanamnēzes risks tika atzīts, ja ģimenes anamnēzē bija divi un vairāk asinsradinieki ar vēzi. Kontrolgrupu veidoja 532 jaundzimušo DNS materiāls, kas tika iegūts no nabassaites asins parauga. Trp149Stop mutācija tika atrasta 1,86% vēža slimniekiem un 1,45% kontrolgrupas dalībniekiem ($p=0,65$), pie tam tā statistiski ticami neatšķīrās, arī analizējot katru vēža veidu atsevišķi, izņemot ļaundabīgo melanomu (OR 7,8, $p=0,02$). Šis pētījums neapstiprināja pirmā pētījuma rezultātus par Trp149Stop mutācijas nozīmi vēža slimniekiem ar pārmantotu un multiplu audzēju ģimenes anamnēzē. statistiski ticama atšķirība tika novērota tikai ļaundabīgas melanomas četriem pacientiem ar paaugstinātu ģimenes onkoanamnēzes risku. Tāpat statistiski ticama atšķirība netika konstatēta deviņām krūts vēža slimniecēm ar paaugstinātu pārmantotā krūts vēža risku (201). Jāpiebilst, ka statistiski ticams melanomas risks personām ar Cys148Arg mutāciju tika konstatēts Heidelbergas universitātē, Vācijā, kur tika pārbaudīti 351 melanomas slimnieku DNS un 804 kontrolgrupas dalībnieku DNS (OR 1,43, $p=0,02$), turpretim Trp149Stop mutācijas nesējiem paaugstināts risks netika atklāts ($p=0,65$) (202).

Kolorektāla vēža risks un ARLTS1 mutāciju (Cys148Arg un Trp149Stop) sakars tika pētīts Heidelbergas universitātē, kur tika pārbaudīti 611 kolorektāla vēža slimnieki, no tiem 77 ar kolorektālu vēzi ģimenes anamnēzē, taču statistiski ticami rezultāti netika iegūti (200).

Varam secināt, ka pētījumu rezultāti par ARLTS1 gēna mutācijām ir samērā pretrunīgi. Diezgan droši var apgalvot, ka mutācija Pro131Leu nav saistīta ar paaugstinātu vēža risku līdz

šim veiktos gadījumu kontroles pētījumos. Pārējās divas mutācijas – Cys148Arg un Trp149Stop – ir saistītas ar paaugstinātu vēža risku, turklāt statistiski ticami rezultāti vairāk iegūti par personām ar paaugstinātu pārmantotu un/vai paaugstinātas ģimenes onkoanamnēzes risku (vairāk par diviem asinsradiniekiem ar audzējiem). No sporādiskiem audzējiem visvairāk statistiski ticamu datu ir par melanomu, turklāt arī saistībā ar palielinātu ģimenes onkoanamnēzes risku.

Diskusija par CDKN2A un STK11 gēna mutācijām

CDKN2A un STK11 gēnu mutācijas visbiežāk sastopamas dažu ģenētisko sindromu gadījumos (FAMMM un Pēca-Jēghersa sindroms), kur pavadslimība nereti ir arī aizkuņģa dziedzera vēzis (177, 178, 180, 206, 207). Pie tam šīs mutācijas tiek aprakstītas arī sporādiska aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (208, 210). Tāpēc mūsu mērķis bija izpētīt, vai šīs pārmantotās mutācijas sastop cilvēkiem, kam aizkuņģa dziedzera vēzis manifestējas agrīnāk nekā vispārējā populācijā (proti, jaunākiem par 65 gadiem), kā arī personām ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi.

Mūsu pētījumā 90 slimniekiem, arī ar pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi vai agrīnu saslimšanu tika veikta pilna audzēju nomācējgēna p16^{INK4a} (CDKN2A) kodējošās sekvenču un piegulošo introna sekvenču analīze, bet 39 slimniekiem – CDKN2A gēna 1β alternatīvā eksona, kas kodē p14^{ARF}, analīze. 90 cilvēkiem tika analizētas STK11 gēna trešā eksona iespējamās mutācijas. Diviem slimniekiem (2,9%) tika atrasta CDKN2A gēna 482G>A (Ala148Tre) *missense* mutācija, 30 pacientiem no 90 (33%) tika konstatēta 500G>C mutācija 3'UTR, bet šo mutāciju nozīme līdz šim nav precīzi noskaidrota. Iespējams, Ala148Tre mutācijai ir nozīme audzēja riska modificēšanā, kombinācijā ar citiem riska faktoriem (ģenētiskiem, epiģenētiskiem, ārējās vides utt.), jo abas mutācijas tika atklātas agrīna aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (viens pacients 37 gadus vecs otrs – 57 gadus vecs), turklāt abiem konstatēja bieži sastopamo CDKN2A gēna nekodējošā apvidus trešā eksona 500C>G mutācijas variantu. 2006. gadā tika aprakstīts Polijā veikts pētījums, noteicot Ala148Tre mutācijas prevalenci 3583 vēža slimniekiem ar 11 dažādu lokalizāciju audzējiem, kā arī 3000 kontrolgrupas personām. Statistiski ticama Ala148Tre mutācijas korelācija tika novērota plaušu vēža slimniekiem (OR 2,0, p=0,0052). Pozitīva tendence, lai gan statistiski nenozīmīga, bija kolorektāla vēža gadījumā (OR 1,5, p= 0,5499) (211). Jau iepriekš Polijā līdzīgā pētījumā ar 471 ļaundabīgas melanomas slimniekiem un 1210 kontrolgrupas dalībniekiem tika konstatēts Ala148Tre mutācijas statistiski ticams risks (OR 2,52, p=0,0003) (212). Tas ļauj secināt, ka Ala148Tre mutācija var tikt saistīta ar multiorgānu audzēju risku, tāpēc būtu

nepieciešams vairāk pētījumu, lai precizētu šās CDKN2A mutācijas nozīmi aizkuņģa dziedzera vēža karcinogēnēzē citās populācijās.

Mūsu pētījumā CDKN2A gēna, alternatīvā eksona 1β, kas kodē p14^{ARF}, skrīnings tika veikts tikai 39 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem (ar agrīnu slimības sākumu vai pozitīvu ģimenes anamnēzi) DNS paraugiem. Šā gēna rajona mutācijas netika atrastas.

Publikācijās STK11 gēna 3. eksona mutācijas aprakstītas saistībā ar paaugstinātu aizkuņģa dziedzera vēža risku. Pētījumā Lielbritānijā tika analizēti 240 slimnieki ar Pēca-Jēghersa sindromu un STK11 gēna pārmantoto mutāciju. Viņiem tika konstatēti 54 audzēji, kuru manifestācijas risks pieauga līdz ar vecumu (20 gados – 1%, 70 gados – 81%). Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp vēža risku starp sievietēm un vīriešiem ($p=0,25$), kā arī starp sporādisku un pārmantotu vēzi ($p=0,28$). Visbiežāk tika atklāti gastrointestināli audzēji, arī aizkuņģa dziedzera vēzis ar 42% kumulatīvo risku 60 gadu vecumā. Pie tam biežāk šiem audzējiem STK11 mutācija tika atrasta 3. eksonā (206, 207).

Turpretim pētījumā par iespējamo pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža gēnu, analizējot 39 personu DNS ar ģimenes pārmantoto aizkuņģa dziedzera vēzi, lai noteiktu *germline* STK11 gēna mutācijas, nevienam šī mutācija netika atrasta (209).

Mūsu pētījumā 90 slimniekiem, arī jaunākiem par 65 gadiem un/vai pozitīvu ģimenes onkoanamnēzi, tika analizēts STK11 gēna 3. eksons. Šā rajona mutācijas netika atrastas, bet 15 (16,6%) slimniekiem tika konstatēts prevalējošais introna polimorfisms IVS3+12G>T, kura nozīme nav precizēta.

Tāpēc varam secināt, ka STK11 gēna mutāciju analīze būtu veicama tikai riska grupu personām, proti, cilvēkiem ar iespējamu Pēca-Jēghersa vai citu pārmantotu sindromu, lai varētu izstrādāt riska grupas efektīvu uzraudzības programmu vēža iespējamai agrīnai diagnostikai.

SECINĀJUMI

1. Analizējot aizkuņģa dziedzera vēža riska faktorus, mūsu pētījumā statistiski ticama atšķirība tika iegūta par šādiem raksturlielumiem:

- smēķēšanai, turklāt statistiski ticama tā bija tikai vīriešiem, pašreizējiem smēķētājiem ar ilgu stāžu (>20 paciņģadu);
- alerģijai tika konstatēta protektīva ietekme uz vēža risku, turklāt tikai atopiskai alerģijai un tikai sievietēm.

Pozitīvai ģimenes onkoanamnēzei statistiski ticams risku pastiprinošs efekts netika novērots, taču, sīkāk analizējot audzēju skaitu ģimenes anamnēzē, risks pieauga, pieaugot audzēju skaitam ģimenes anamnēzē, taču statistiski ticamu vērtību nerasniedza. Tāpat risks pieauga, ja kombinējās divi faktori – smēķēšana un pozitīva ģimenes onkoanamnēze, salīdzinot ar nesmēķētājiem bez onkoanamnēzes, tomēr bez statistiski ticamas atšķirības.

2. Analizējot aizkuņģa dziedzera vēža pārmantotās ģēnu mutācijas, statistiski ticami rezultāti tika iegūti par BRCA1 ģēna mutāciju nozīmi (5328insC un 4154delA), proti, šās mutācijas nēsātājiem ir statistiski lielāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi. ARLTS1 ģēna mutācijas – Trp149Stop alēli biežāk sastapa aizkuņģa dziedzera vēža pacientiem, taču statistiski ticamu atšķirību nerasniedza. ARLTS1 ģēna polimorfiskais variants Cys148Arg biežāk bija kontrolgrupā, tāpēc šī mutācija nerada vēža papildrisku, bet, iespējams, tai ir pat protektīva ietekme uz aizkuņģa dziedzera vēzi, taču precīzākai mutāciju riska (vai protekcijas mehānisma) vērtēšanai būtu nepieciešams lielāks analizēto slimnieku skaits.

3. Pārmantotais aizkuņģa dziedzera vēzis nav bieži sastopams (2,6% mūsu pētījumā iekļauto slimnieku). Četriem slimniekiem tika veikta BRCA2 ģēna analīze. BRCA2 ģēna sekvencēšana uz patogēniskām mutācijām vienai slimniecei tika veikta pilnā apjomā, pārējiem trim sirdzējiem daļēji (arī 11. eksonā jeb „karstajā rajonā”), taču pārmaiņas netika atrastas. Tāpēc var secināt, ka, iespējams, šī mutācija nav no biežāk sastopamām aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, taču to viennozīmīgi nevar secināt pārāk mazās pārbaudīto slimnieku grupas dēļ.

PRAKTISKI IETEIKUMI

Lai precīzāk varētu identificēt aizkuņģa dziedzera vēža riska grupu personas, būtu nepieciešams

- 1) precīzi ievākt ģimenes anamnēzi, lai diagnosticētu varbūtēju iedzimta audzēja sindromu (identificētu riska grupu) jeb veiktu primāro skrīningu;
- 2) riska grupu personām apsvērt raksturīgo pārmantoto mutāciju noteikšanu un ieteikt ietekmējamo riska faktoru novēršanu, proti, smēķēšanas atmešanu;
- 3) augsta riska personām ieteikt regulāru spirāldatortomogrāfijas un/vai endoskopiskās ultrasonogrāfijas kontroli. Tā kā nav precīza skrīninga protokola, kad sākt, cik bieži izmeklēt, mūsu ieteikumi (pēc EUROPAC sniegtajiem ieteikumiem) būtu sākt profilaktisko skrīningu augsta riska grupai pēc 30 gadu vecuma un veikt to reizi trīs gados (ja nav norādes, ka tas nepieciešams biežāk).

PIELIKUMI

8.1. Ētikas komisijas atļauja

**Latvijas Kardioloģijas institūta klīniski-fizioloģisko
pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes
Ētikas komiteja**

S L Ē D Z I E N S

Nr. 261103-67

Klīniskā pētījuma
nosaukums

Aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtība. Geno-
tīpa analīze aizkuņģa dziedzera vēža paci-
entiem. (Doktorantūras darbs)

Iestāde, kurā pare-
dzēts veikt klīnisko
pētījumu:

BO VAS P. Stradiņa klīniskā universitātes
slimnīca

Par pētījuma norisi atbil-
dīgās personas:

Doktorants – Dr. Aiga Stāka
Darba vadītājs - Dr.med. Aldis Puķītis

Iesniegtās un izskatītās
dokumentācijas uzskai-
tījums:

1.	Pieteikums	Iesniegts 14.11.2003
2.	Pētījuma projekta apraksts	Ir iesniegts
3.	Pacienta piekrišanas rakstveida apstiprinājums	I iesniegts
4.	Rakstiska informācija pacientam par pētījuma norises gaitu	Ir - Rakstveida piekrišanas veidlapā
5.	Rakstiska informācija par pacienta piesaistīšanas metodiku	Ir - Rakstveida piekrišanas veidlapā

6.	Apdrošināšanu / garantiju apstiprinoši dokumenti	Nav
7.	Pētnieka brošūra	Nav

8.	Vadošā (atbildīgā) pētnieka un pārējo izpildītāju <i>curriculum vitae</i>	Ir iesniegti un izskatīti
9.	Pētījuma protokols pēc izmaiņu vai grozījumu izdarīšanas :	izmaiņas nav bijušas vajadzīgas
10.	Neatkarīga eksperta slēdziens	nav

L ē m u m s:	pozitīvs slēdziens / atzinīgs vērtējums	jā
	nepieciešamība veikt labojumus	-
	negatīvs slēdziens	-

Lēmums pieņemts Ētikas komitejas sēdē
2003 gada 14. novembrī. (slēdziena Nr. 67...)

Priekšsēdētājs: Dr med. V.Dzērve
Sekretārs: Dr.med. I.Kukulis
Locekļi: Dipl lab. A.Berga
Dr.med. U.Kalniņš
Dipl. biol. E.Potapova
Dr.h.med. A.Vītols



[Handwritten signatures and initials over dotted lines]

8.2. Pacientu piekrišanas formas (latviešu un krievu valodā)

PACIENTA PIEKRIŠANAS FORMA

Pētījuma mērķis

Ar aizkuņģa dziedzera vēzi pasaulē katru gadu saslimst apmēram 185 000 cilvēku. Gastrointestinālo audzēju grupā pēc saslimstības biežuma aizkuņģa dziedzera vēzis ir trešajā vietā aiz kuņģa un kolorektālā vēža. Agrīnā stadijā aizkuņģa dziedzera vēzis joprojām tiek diagnosticēts reti. Tāpēc šim vēzim parasti ir slikta prognoze un liela mirstība. Viens no veidiem, kā veicināt agrīnāku aizkuņģa dziedzera vēža diagnostiku, ir laikus precizēt iespējamus riska faktorus un noteikt iedzimtības pakāpi, kā arī gēnu mutācijas. Šā pētījuma mērķis būs noskaidrot aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtības pakāpi Latvijā, kā arī aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem analizēt iespējamus riska faktorus un noteikt pārmantotās gēnu mutācijas.

Pētījuma ilgums

Pētījums notiks Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā un Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā no 2003. līdz 2006. gadam.

Es _____ esmu iepazinies ar šā pētījuma nozīmi un mērķi par aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtību un gēnu mutācijām. Man bija dota iespēja uzdot pietiekami daudz jautājumu, lai pilnībā precizētu šā pētījuma mērķi. Man bija pietiekami daudz laika apdomāt savu līdzdalību pētījumā.

Es _____ labprātīgi piekrītu piedalīties pētījumā par aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtību, riska faktoriem un gēnu mutācijām un bez maksas nodot asins paraugu gēnu mutāciju noteikšanai. Man tika paskaidrots, ka asins parauga ņemšana neapdraud manu veselību. Es piekrītu, ka šās izmeklēšanas datus ierakstīs un nodos turpmākai apstrādei. Apstrādājot un vērtējot klīniskās izmeklēšanas datus, tiks ievēroti visi datu aizsardzības pamatnoteikumi.

Datums, mēnesis, gads

pacienta paraksts

Datums, mēnesis, gads

Izskaidrojošā ārsta paraksts un zīmogs

ФОРМА СОГЛАСИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

Цель изучения

С заболеванием раком поджелудочной железы в мире страдают примерно 185 000 человек. В группе заболеваний новообразований желудочно-кишечного тракта рак поджелудочной железы стоит на третьем месте. На ранних стадиях рак поджелудочной железы трудно диагностируется. В данный момент рак поджелудочной железы проходит с типичным плохим прогнозом и высокой смертностью. Чтобы в полной мере диагностировать рак поджелудочной железы на ранней стадии и определить факторы риска будет произойти изучение об зараждаемости и генетике рака поджелудочной железы. Цель этого изучения выяснить уровень зараждаемости рака поджелудочной железы среди населения Латвии а также анализировать генотип этих пациентов

Длительность изучения

Изучение будет происходить в Клинической больницы им П Страдиня с 2003 по 2006 год. Партнер по сотрудничеству Центр Биомедицины Латвийского Университета

Я _____ ознакомился с информацией об цели длительности изучения генетики и зараждаемости рака поджелудочной железы. У меня была возможность задать достаточно вопросов чтобы в полной мере уяснить цель и происходимость этого изучения. У меня было достаточно времени чтобы я мог подумать и выбрать о своем участии в этом изучении.

Я _____ согласен добровольно участвовать в изучении о зараждаемости рака поджелудочной железы и бесплатно сдавать анализ крови для генетических анализов. Мне иояснили что сдача крови не угрожает моему здоровью. Я согласен что результаты изучения будут напечатаны и в дальнейшем обработаны. В обработки и расценивании клинических данных и генетических анализов будут соблюдена конфиденциальность датов.

число (день месяц год)

подпись пациента

число (день месяц год)

подпись и печать
информирующего врача

8.3. Anketa "Aizkuņģa dziedzera vēža iedzimtība, riska faktori"

Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas centrs

Pacienta numurs: _____

Pacienta vārds, uzvārds: _____

Dzimšanas datums (gads, mēn., diena): _____

Vecums, personas kods: _____

Pacienta dzīves vieta: _____

Dzimums: sievietei vīrietis

Diagnozes uzstādīšanas datums (gads, mēn., diena):

Aizkuņģa dziedzera vēzis diagnosticēts:

- Histoloģija
- Citoloģija
- DT
- MRI
- Ultrasonogrāfija
- Ķirurģiski
- Autopsijas rezultātā
- Citā veidā _____

Pētnieka vārds, uzvārds: _____

Pamata jautājumi

1. Jūsu dzimšanas gads? _____
2. Dzimums?
 - vīrietis
 - sieviete
3. Cik gadus Jūs mācījāties, lai iegūtu pamatizglītību?
 - mazāk par 8 gadiem
 - 8-11 gadus
 - 12 un vairāk gadus
4. Vai Jums ir papildus izglītība?
 - Nē
 - vidusskola (2 gadi)
 - vidusskola (3 vai 4 gadi)
 - Tālmācība
 - Universitātes kursi
 - Universitātes grāds
 - Cita izglītība, lūdzu precizēt: _____

Jautājumi par ģimeni

5. vai Jūs esat adoptēts?
 - Jā
 - Nē
 - Nezinu
6. Vai Jums ir dvīņu brālis (māsa)?
 - Jā
 - Nē
 - Nezinu

Apstiprinājuma gadījumā lūdzu precizēt vai esat vienolu vai divolu dvīņi?

- Vienolu
 - Divolu
 - Nezinu
7. Cik Jums ir brāļu?
_____ (brāļi)
 8. Cik Jums ir māsu?
_____ (māsas)

9. Cik Jums ir dēlu?

_____ (dēli)

10. Cik Jums ir meitu?

_____ (meitas)

11. Vai kādam no Jūsu pirmās pakāpes radniekiem ārsti ir ieminējušies, ka viņiem ir bijis aizkuņģa dziedzera vēzis?

- Jā
- Nē
- Nezinu

- Ja uz šo jautājumu esat atbildējis nē vai nezinu, tad turpiniet atbildēt ar 19. jautājumu
- Ja Jums ir viens vai vairāki radnieki ar diagnosticētu aizkuņģa dziedzera vēzi, lūdzu atbildēt sekojošus jautājumus. Jautājumi par pārējiem radniekiem ir Nr. 36-41.

12. Kāda ir Jūsu radniecība?

- Tēvs
- Māte
- Brālis
- Māsa
- Dēls
- Meita

13. Kāds ir viņa (viņas) vārds?

14. Kad viņš (viņa) ir dzimis?

15. Vai Jūs zināt viņa personas kodu?

- Jā, _____
- Nē

16. Kādā vecumā slimība tika konstatēta?

_____gados

17. Kurā slimnīcā viņš (viņa) ārstējās?

- Nezinu

Ja atbildējāt „nezinu”, tad kur viņš (viņa) dzīvoja, kad diagnoze tika noteikta?

18. Vai Jums ir vēl kāds radnieks ar šādu saslimšanu?

Jā

Nē

- Ja „jā”, lūdzu, atbildiet jautājumus 43-48.

19. Vai kādam no Jūsu pirmās pakāpes radiniekiem kādreiz ārsti ir diagnosticējuši kādu citu vēža tipu?

Jā

Nē

Nezinu

Ja, jā, tad kādu vēža tipu? _____ Nezinu

- Ja Jūs atbildējāt nē vai nezinu, lūdzu, turpiniet ar 27.jautājumu.
- Ja Jums ir viens vai vairāki radinieki, kuriem diagnosticēts vēzis, lūdzu, atbildiet sekojošos jautājumus. Jautājumi par citiem radiniekiem ir Nr. 42-47.

20. Kāda ir šī radnieka un Jūsu radniecība?

Tēvs

Māte

Brālis

Māsa

Dēls

Meita

21. Kāds ir viņa (viņas) vārds?

22. Kad viņš (viņa) ir dzimis?

23. Vai Jūs zināt viņa personas kodu?

Jā, _____

Nē

24. Kādā vecumā slimība tika konstatēta?

_____gados

25. Kurā slimnīcā viņš (viņa) ārstējās?

Nezinu

Ja atbildējāt „nezinu”, tad kur viņš (viņa) dzīvoja, kad diagnoze tika noteikta?

26. Vai Jums ir vēl kāds radnieks ar šādu saslimšanu?

Jā

Nē

Ja atbildējāt jā, tad ar kādu vēža tipu? _____ Nezinu

Jautājumi par bronhiālo astmu, alerģiju

27. Vai esat kādreiz slimojis ar sekojošām saslimšanām?

- | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Bronhiālo astmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Ekzēmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Sezonālu alerģisku rinītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Alerģisku konjunktivītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Siena drudzi | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Nesezonālu rinītu,
konjunktivītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Jauktas pārtikas alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Kontakta alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| Citas alerģijas,
lūdzu precizēt _____ | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |

Ja ir atbildēts „nē”, lūdzu, turpiniet ar 33.jautājumu.

Ja ir atbildēts „jā”, lūdzu, turpiniet ar sekojošiem jautājumiem

28. Cik vecs Jūs bijāt, kad tika konstatēta pirmā alerģijas epizode?

- Bronhiālā astma _____ gados
- Ekzēma _____ gados
- Sezonāls alerģisks rinīts vai konjunktivīts _____ gados
- Nesezonāls alerģisks rinīts vai konjunktivīts _____ gados
- Jaukta pārtikas alerģija _____ gados
- Kontakta alerģija _____ gados
- Cita alerģija _____ gados

29. Vai Jums vēl ir alerģijas simptomi?

- | | | |
|--|-----------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Bronhiālā astma | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Ekzēma | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Sezonāls alerģisks rinīts | <input type="checkbox"/> jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Nesezonāls alerģisks rinīts | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Jaukta pārtikas alerģija | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Kontakta alerģija | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |
| <input type="checkbox"/> Citas alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē, izzuda _____ gados |

30. Vai alerģiskās saslimšanas Jums diagnosticēja ārsts?

- | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bronhiālo astmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Ekzēmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Sezonālu alerģisku rinītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Alerģisku konjunktivītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Nesezonālu rinītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Jauktas pārtikas alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Kontakta alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Citas alerģijas, | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |

31. Vai Jūs lietojāt kādus medikamentus alerģijas ārstēšanā?
- | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bronhiālo astmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Ekzēmu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Sezonālu alerģisku rinītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Alerģisku konjunktivītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Nesezonālu rinītu | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Jauktas pārtikas alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Kontakta alerģijas | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
| <input type="checkbox"/> Citas alerģijas, | <input type="checkbox"/> Jā | <input type="checkbox"/> Nē | <input type="checkbox"/> Nezinu |
- Ja, jā, tad kāda tipa
-

32. Ja ir pamatota alerģija, ar kādām metodēm tā tika konstatēta?

- Plākstera tests
- Ādas skarifikācijas tests
- Asins analīze
- Provokācijas tests
- Pēc personīgās pieredzes
- Nezinu

33. Vai Jums kādreiz ir bijušas lēkmes ar sīkšanas sajūtām krūtīs?

- Jā, vairāk kā 2 reizes
- Jā, 1-2 reizes
- Nē

Ja, jā: Cik gados tas notika pirmo reizi? _____

34. Vai Jūs esat kādreiz naktīs pamodies ar aizdusas lēkmi?

- Jā, vairāk kā 2 reizes
- Jā, 1-2 reizes
- Nē

Ja, jā: Cik gados tas notika pirmo reizi? _____

Jautājumi par smēķēšanu

35. Vai Jūs savā dzīvē esat izsmēķējis vairāk par 5-10 cigarešu paciņām?

- Nē, tālāk jāatbild 38. jautājums
- Jā

36. Vai Jūs cigaretes smēķējat regulāri – katru dienu vai gandrīz katru dienu?

- Nē, tālāk jāatbild 38. jautājums
- Jā

37. Vai Jūs regulāri smēķējat cigaretes?

- Jā

Cik cigaretes Jūs izsmēķējat dienā? _____ cigaretes dienā

- Nē

Cik gadu vecumā Jūs pārtraucāt smēķēšanu? _____ gadu vecumā

Cik cigaretes Jūs smēķējat dienā, kad pārtraucāt smēķēšanu? _____ cigaretes dienā.

Pielikums: Vairāk kā viens radnieks, kam diagnosticēts aizkuņģa dziedzera vēzis

- Ja Jūs atbildējat ar „jā” 18. jautājumā, lūdzu, atbildiet sekojošus jautājumus:

36. Kāda ir šī radnieka un Jūsu radniecība?

- Tēvs
- Māte
- Brālis
- Māsa
- Dēls
- Meita

37. Kāds ir viņa (viņas) vārds?

38. Kad viņš (viņa) ir dzimis?

39. Vai Jūs zināt viņa personas kodu?

- Jā, _____
- Nē

40. Kādā vecumā slimība tika konstatēta?

_____gados

41. Kurā slimnīcā viņš (viņa) ārstējās?

- Nezinu

Ja atbildējat „nezinu”: Kur viņš (viņa) dzīvoja, kad diagnoze tika noteikta?

Pielikums: Vairāk kā viens radnieks ar vēzi

- Ja Jūs atbildējat ar „jā” 26. jautājumā, lūdzu, atbildiet sekojošus jautājumus

42. Kāda ir šī radnieka un Jūsu radniecība?

- Tēvs
- Māte
- Brālis
- Māsa
- Dēls
- Meita

43. Kāds ir viņa (viņas) vārds?

44. Kad viņš (viņa) ir dzimis?

45. Vai Jūs zināt viņa personas kodu?

- Jā, _____
- Nē

46. Kādā vecumā slimība tika konstatēta?

_____gados

47. Kurā slimnīcā viņš (viņa) ārstējās?

- Nezinu

Ja atbildējat „nezinu”, tad kur viņš (viņa) dzīvoja, kad diagnoze tika noteikta?

LITERATŪRAS ATSAUCES

1. **Büchler, M.W., Uhl, W., Malfertheiner, P., Sarr, M.** Neoplasms of the Pancreas. **In:** *Diseases of the Pancreas*. Karger, 2004. p. 136 – 156.
2. **Feldman, M., Friedman, L.S., Brandt, L.J.** Pancreatic cancer. **In:** *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders Elsevier, 2006, 8th Edition, vol. 1., p. 1309 – 1325.
3. **Löhr, J.M., Heinemann, V., Friess, H.** *Pancreatic Cancer*. UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen, 2005. 158 p.
4. **Verma, M.** Pancreatic Cancer Epidemiology. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, N 3, vol. 4, p. 295 – 301.
5. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P.** Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, N 5, vol. 34, p. 238 – 244.
6. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P.** Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006, N 2, vol. 20, p. 197 – 209.
7. **Ghadirian, P., Lynch, H.T., Krewski, D.** Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detection and Prevention*, 2003, vol. 27, p. 87 – 93.
8. **Jemal, A., Thomas, A., Murray, T., Thun, M.** Cancer statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin*, 2002, N 52, p. 23 – 47.
9. **Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P.** Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, N 55, p. 74 – 108.
10. **Levi, F., Lucchini, F., Negri, E., Boyle, P., Vecchia, C.** Mortality from major cancer sites in the European Union, 1955-1998. *Ann Oncol*, 2003, vol. 14, p. 490 – 495.
11. **Ahlgred, J.D.** Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol*, 1996, N 23, p. 241 – 250.
12. **Ferlay, J., Bray, F., Sankila, R., Parkin, D.M.** Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. Lyon, IARC Press, 1999 – [atsauce 19.03.2007]. Pieejams: http://www.startoncology.net/capitoli/interno_capitoli/default.jsp?menu=professional&ID=59&language=eng&SubChapterID=233.
13. Latvijas Vēža slimnieku reģistra dati, 2006.
14. **Hirayama, T.** Epidemiology of Pancreatic Cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1989, N 3, vol. 19, p. 208 – 215.
15. **Brugge, W.R., Lauwers, G.Y., Sahani, D., et al.** Cystic Neoplasms of the Pancreas. *N Engl J Med*, 2004, vol. 351, p. 1218 – 1226.

16. **Bayless, T.M., Diehl, A.M.** Pancreatic and Periampullary Neoplasms. Pancreatic cancer therapy. **In:** *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. B.C. Decker Inc., 5th Edition, 2005, p. 813 – 823.
17. **Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., et al.** **The European Study Group for Pancreatic Cancer.** A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 2004. N 18, vol. 350, p. 1200 – 1210.
18. **Eloubedi, M.A., Desmond, R., Wilcox, C.M., Wilson, M.P.H., Manchikalapati. P., et al.** Prognostic factors for survival in pancreatic cancer: a population-based study. *Am J Surg*, 2006, vol. 192, p. 322 – 329.
19. **Löhr, M., Schmidt, C., Ringel J., Kluth M., Müller P., et al.** Transforming Growth Factor- β 1 Induces Desmoplasia in an Experimental Model of Human Pancreatic Carcinoma. *Cancer Res*, 2001, N 61, p. 550 – 555.
20. **Prasad, N.B., Biankin A.B., Fukushima N., Maitra A., Dhara S., et al.** Gene Expression Profiles in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Reflect the Effects of Hedgehog Signalling on Pancreatic Ductal Epithelial Cells. *Cancer Res*, 2005, N 5, vol. 65, p. 1619 – 1626.
21. **Singal, R., Ginder, G.** DNA Methylation. *Blood*, 1999, N 12, vol. 93, p. 4059 – 4070.
22. **Bloomston, M., Zervos, E.E., Rosemurgy, A.S.** Matrix Metalloproteinases and Their Role in Pancreatic Cancer: A Review of Preclinical Studies and Clinical Trials. *Ann Surg Oncol*, 2002, N 7, vol. 9, p. 668 – 674.
23. **Ringel, J., Jesnowski, R., Löhr, M.** ADAM17/TACE Influences MMP Expression and Invasion Behaviour of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **In:** *38th European Pancreatic Club Meeting*, Tampere, Finland, June 8-10, 2006. Pancreatology, Abstracts, Tampere, 2006, p. 382.
24. **Duxbury, M.S., Matros, E., Clancy T., Bailey, G., Doff, M., et al.** CEACAM6 Is a Novel Biomarker in Pancreatic Adenocarcinoma and PanIN Lesions. *Ann Surg*, 2005, N 3, vol. 241, p. 491 – 496.
25. **Thayer, S.P., Di Magliano, S.P., Heiser, P.W., Nielsen, C.M., Roberts, D.J., et al.** Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature*, 2003, vol. 425, p. 851 - 856.
26. **Lau, J., Kawahira, H., Hebrok, M.** Hedgehog signaling in pancreas development and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2006, vol. 63, p. 642 – 652.

27. **Katoh, Y., Katoh, M.** Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network (Review). *Int J Mol Med*, 2006, vol. 18, p. 1019 – 1023.
28. **Büchler, P., Gazdhar, A., Schubert, M., Giese, N., Reber, H.A., et al.** The Notch Signaling Pathway Is Related to Neurovascular Progression of Pancreatic Cancer. *Ann Surg*, 2005, N 6, vol. 242, p. 791 – 801.
29. **Kimura, K., Satoh, K., Kanno, A., Hamada, S., Hirota M., et al.** Activation of Notch signaling in tumorigenesis in experimental pancreatic cancer induced by dimethylbenzanthracene in mice. *Cancer Sci*, 2007, N 2, vol. 98, p. 155 – 162.
30. **Thorstensen, L., Lothe, R.A.** The WNT Signaling Pathway and Its Role in Human Solid Tumors. **In:** *Atlas Genet Cytogenet Oncol and Haematol*, April, 2003. [atsauce 16.03.2007]. Pieejams internetā: <http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/WNTSignPathID20042.html>
31. **Taipale, J., Beachy, P.** The Hedgehog and Wnt signaling pathways in cancer. *Nature*, 2001, N 411, p. 349 – 354.
32. **Hong, S., Misek, D.E., Wang, H., Puravs, E., Giordano, T.J., et al.** An Autoantibody-Mediated Immune Response to Calreticulin Isoforms in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*, 2004, N 64, p. 5504 – 5510.
33. **Eberle, M.A., Pfutzer, R., Pogue-Geile, K.L., Bronner, M.P., Crispin, D., et al.** A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet*, 2002, vol. 70, p. 1044 – 1048.
34. **Pogue-Geile, K.L., Chen, R., Bronner, M., Crnogorac-Jurevic, T., White Moyes, K., et al.** *Palladin* Mutation Causes Familial Pancreatic Cancer and Suggests a New Cancer Mechanism [tiešsaiste]. *PLoS Medicine*, December 2006, vol. 3, Issue 12, p. 2216-2228 [atsauce 20.03.2007.]. Pieejams: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030516>
35. **Slater, E., Amrillaeva, V., Fendrich, V., Bartsch, D., Earl, J., Vitone, L.J., Neoptolemos, J.P., Greenhalf, W.** *Palladin* Mutation Causes Familial Pancreatic Cancer: Absence in European Families. *PLoS Med.* 2007, vol. 4, issue 4, e164. Publicēts online 2007 April 24. doi: 10.1371/journal.pmed.0040164.
36. **Zogopoulos, G., Rothenmund, H., Eppel, A., Ash, C., Akbari, M.R., Hedley, D., Narod, S.A., Gallinger, S.** The P239S palladin variant does not account for a significant fraction of hereditary or early onset pancreas cancer. *Hum Genet*, 2007 Jun, N 5, vol. 121, p. 635 – 637.
37. **Bronstein, Y., Loyer, E., Kaur, H., Chol, H., et al.** Detection of Small Pancreatic Tumors with Multiphasic Helical CT. *Am J Roentgenol*, 2004, N 182, p. 619 – 623.

38. Legmann, P., Vignaux, O., Dousset, B., *et al.* Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol*, 1998, N 170, p. 1315 – 1322.
39. Ariyama, J., Suyama, M., Satoh, K., Sai, J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*, 1998, N 16, p. 396 – 401.
40. Midwinter, M.J., Beveridge, C.J., Wildson, J.B., Bennet, M.K., Baudouin, C.J., Charnley, R.M. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumors. *Br J Surg* 1999, N 86, p. 189 – 193.
41. Canto, M.I., Goggins, M., Hruban, R.H., Petersen, G.M., Giardiello, F.M. *et al.* Screening for Early Pancreatic Neoplasia in High-Risk Individuals: A Prospective Controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, vol. 4, p. 766 – 781.
42. Stāka, A., Puķītis, A., Pokrotnieks, J. Aizkuņģa dziedzerā cistisko veidojumu diagnostika, izmantojot endoskopiskās ultrasonogrāfijas aspirācijas punktāta analīzi. *Latvijas Universitātes Raksti*, 2005, 694. sēj., Medicīna IV, 98 – 101.lpp.
43. Takhar, A.S., Palaniappan, P., Dhingra, R., Lobo, D.N. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ*, 2004, vol. 329, p. 668 – 673.
44. Matsubayashi, H., Canto, M., Sato, N., Klein, A., Abe, T., *et al.* DNA Methylation Alterations in the Pancreatic Juice of Patients with Suspected Pancreatic Disease. *Cancer Research*, 2006, N 2, vol. 66, p. 1208 – 1217.
45. Doll, R., Hill, A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits (Reprinted from *Br Med J* 1954: ii; 1451-1455). *BMJ*, 2004, vol. 328, p. 1529 – 1533.
46. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on British male doctors. *BMJ*, 1994, vol. 309, p. 901-911.
47. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 2004, vol. 328, p. 1519 – 1529.
48. Fuchs, C.S., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., Hunter, D.J., *et al.* A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med*, 1996, vol. 156, p. 2255 – 2260.
49. Shopland, D.R., Eyre, H.J., Pechacek, T.F. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst*, 1991, N 16, vol. 83, p. 1142 – 1148.
50. Boyle, P., Maisonneuve, P., Bueno de Mesquita, B., *et al.* Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study of the SEARCH program of the IARC. *Int J Cancer*, 1996, vol. 67, p. 63 – 71.

51. **Danaei, G., Hoorn, S.V., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., Ezzati, M., et al.** Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*, 2005, vol. 366, p. 1784 – 1793.
52. **MacLeod, S.L., Chowdhury, P.** The genetics of nicotine dependence: relationship to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2006, N 46 vol. 12, p. 7433 – 7439.
53. **Chowdhury, P., Rayford, P.** Smoking and pancreatic disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, vol. 12, p. 869 – 877.
54. **Larsson, S.C., Permert, J., Håkansson, N., Näslund, I., Bergkvist, L., Wolk, A.** Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer*, 2005, N 93, p. 1310 – 1315.
55. **Isaksson, B., Jonsson, F., Pedersen, N.L., Larsson, J., Feychting, M., Permert, J.** Lifestyle Factors and Pancreatic Cancer Risk: A Cohort Study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*, 2002, vol. 98, p. 480 – 482.
56. **Lin, Y., Tamakoshi, A., Kawamura, T., Inaba, Y., Kikuchi, S., et al.** A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control*, 2002, vol. 12, p. 249 – 254.
57. **Mulder, I., Hoogenveen, R.T., van Genugten, M.L., Lankisch, P.G., Lowenfels, A.B., et al.** Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, N 14, p. 1343 – 1353.
58. **Alguacil, J., Silverman, D.T.** Smokeless and Other Noncigarette Tobacco Use and Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev*, 2004, N 13, p. 55 – 58.
59. **Potter, J.D.** Invited Commentary: Pancreas Cancer—We Know about Smoking, but Do We Know Anything Else? *Am J Epidemiol*, 2002, N 9, vol. 155, p. 793 – 795.
60. **Howe, G.R., Jain, M., Burch, J.D., Miller, A.B.** Cigarette smoking and cancer of pancreas: evidence from a population-based case control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer*, 1991, N 3, vol. 47, p. 323 – 328.
61. **Coughlin, S.S., Calle, E.E., Patel, A.V., Thun, M.J.** Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes and Control*, 2000, N 10, vol. 11, p. 915 – 932.
62. **Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio J., et al.** Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 2000, N 2, vol. 343, p. 78 – 85.

63. **Key, T.J., Allen, N.E., Spencer, E.A., Travis, R.C.** The effect of diet on risk of cancer. *The Lancet*, 2002, N 360, p. 861 – 868.
64. **Villeneuve, P.J., Johnson, K.C., Hanley, A.J., Mao, Y.** Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Eur J Cancer Prev*, 2000, N 1, vol. 9, p. 49 – 58.
65. **Ghadirian, P., Simard, A., Baillargeon, J.** Tobacco, alcohol, and coffee, and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer*, 1991, vol. 67, p. 2667 – 2670.
66. **Kalapothaki, V Tzonou, A., Hsieh, C.C., et al.** Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Contr.*, 1993, N 4, vol. 4, p. 375 – 382.
67. **Stolzenberg-Solomon, R.Z., Pietinen, P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Albanes, D.** Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am. J. Epidemiol*, 2002, N 155, p. 783 – 792.
68. **Michaud D.S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G.A., Fuchs, C.S.** Coffee and Alcohol Consumption and the Risk of Pancreatic Cancer in Two Prospective United States Cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001, N 5, vol. 10, p. 429 – 437
69. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D.C., Lerch, M.M., DiMagno, E.P.** Cigarette Smoking as a Risk Factor for Pancreatic Cancer in Patients With Hereditary.Pancreatitis. *JAMA*, 2001, vol. 286, p. 169 – 170.
70. **Michaud, D.S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G., Fuchs, C.S.** Dietary meat, dairy, fat and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol*, 2003, N 157, p. 1115 – 1127.
71. **Zhang, J., Zhao, Z., Berkel, H.** Animal Fat Consumption and Pancreatic Cancer Incidence: Evidence of Interaction with Cigarette Smoking. *Ann Epidemiol*, 2005, N 15, p. 500 – 508.
72. **Stolzenberg-Solomon, R.Z., Albanes, D., Nieto, F.J., Hartman, T.J., Tangrea, J.A., et al.** Pancreatic Cancer Risk and Nutrition-Related Methyl-Group Availability Indicators in Male Smokers. *J Natl Cancer Inst*, 1999, N 5, vol. 91, p. 535 – 540.
73. **Nöthlings, U., Wilkens, L.R., Murphy, S.P., Hankin, J.H., Henderson, B.E., Kolonel, L.N.** Meat and Fat Intake as Risk Factors for Pancreatic Cancer: The Multiethnic Cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2005, N 19, vol. 97, p. 1458 – 1465.

74. **Larsson, S.C., Håkansson, N., Näslund, I., Bergkvist, L., Wolk, A.** Fruit and Vegetable Consumption in Relation to Pancreatic Cancer Risk: A Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, N 2, vol. 15, p. 301 – 305.
75. **Larsson, S.C., Håkansson, N., Permert, J., Wolk, A.** Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: A prospective study. *Int J Cancer*, 2006, N 118, p. 2866 – 2870.
76. **Silverman, D.T., Swanson, C.A., Gridley, G., Wacholder, S., Greenberg, R.S., et.al.** Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*, 1998, vol. 90, p. 1710 – 1719.
77. **Zheng, W., McLaughlin, J.K., Gridley, G., Bjelke, E., Schuman, L.M., et al.** A cohort study of smoking , alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 1993, vol. 4, p. 477 – 482.
78. **Boffetta, P., Hashibe, M.** Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*, 2006, vol. 7, p.149 – 156.
79. **Bueno de Mesquita, H.B., Maisonneuve, P., Runia, S., Moerman, C.J.** Intake of foods and nutrients and cancer of exocrine pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer*, 1991, vol. 48, p. 540 – 549.
80. **Nöthlings, U., Wilkens, L.R., Murphy, S., Hankin, J.H., Henderson, B.E.** Vegetable Intake and Pancreatic Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 2007, N 2, vol. 165, p. 138 – 147.
81. IARC. International Agency for Research on Cancer handbooks of cancer prevention. Fruit and vegetables. Lyon (France), IARC Press, 2003.
82. **Stolzenberg-Solomon, R., Graubard, B.I., Chari, S., Limburg, P., Taylor, P., et al.** Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic Cancer in Male Smokers. *JAMA*, 2005, N 22, vol. 294, p. 2872 – 2878.
83. **Everhart, J., Wright, D.** Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 1995, N 20, vol. 273, p. 1605 – 1609.
84. **Huxley, R., Ansaray-Moghaddam, A., Berrington de Gonzalez, A., Barzi, F., Woodward, M.** Type II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 2005, N 11, vol. 92, p. 2076 – 2083.
85. **Gullo, L.** Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 1999, vol. 10, p. 79 – 81.
86. **Zendehdel, K., Nyren, O., Ostenson, C.G., Adami, H.O., Ekblom, A. Ye, W.** cancer incidence in patients with type I diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Canc Inst*, 2003, vol. 95, p. 1797 – 1800.

87. **Permert, J., Ihse, I., Jorfelddt, L., von Schenck, H., Arnqvist, H.J., Larsson, J.** Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg*. 1993, vol. 159, p. 101 – 107.
88. **Permert, J., Adrian, T.E., Jacobsson, P., Jorfelt, L., Fruin, A.B., Larsson, J.** Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *Am J Surg*, 1993, vol. 165, p. 61 – 67.
89. **Basso, D., Valerio, A., Seraglia, R., Mazza, S., Piva, M.G., et al.** Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW peptide. *Pancreas*, 2002, vol. 24, p. 8 – 14.
90. **Cersosimo, E., Pisters, P.W., Pesola, G., McDermott, K., Bajorunas, D., Brennan, M.F.** Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer*, 1991, vol. 67, p. 486 – 493.
91. **Fox, J.N., Frier, B.M., Armitage, M., Ashby, J.P.** Abnormal insulin secretion in carcinoma of the pancreas: response to glucagon stimulation. *Diabet Med*, 1985, vol. 2, p. 113 – 116.
92. **Permert, J., Larsson, J., Westermark, G.T., Herrington, M.K., Christmansson, L., et al.** Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med*, 1994, vol. 330, p. 313 – 318.
93. **Ohmura, E., Okada, M., Onoda, N., Kamiya, Y., Murakami, H., et al.** Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors in human pancreatic cell growth. *Cancer Res*, 1990, vol. 50, p. 103 – 107.
94. **Wang, F., Herrington, M., Larsson, J., Permert, J.** The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer*, 2003, N 2, p. 4 – 8.
95. **Silverman, D.T., Schiffman, M., Everhart, J., Goldstein, A., Lillemoe, K.D., et al.** Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 1999, N 11, vol. 80, p. 1830 – 1837.
96. **Berrington de Gonzalez, A., Sweetland, S., Spencer, A.** A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2003, vol. 89, p. 519 – 523.
97. **Haas, O., Guillard, G., Rat, P., Friedman, S., Favre, J.P.** Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases. *Hepatogastroenterology*, 1990, vol. 37, p. 350 – 351.
98. **Malka, D., Hammel, P., Maire, F., Rufat, P., Madeira, I., et al.** Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, vol. 51, p. 849 – 852.
99. **Howes, N., Neoptolemos, J.P.** Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, vol. 51, p. 765 – 766.

100. **Talamini, G., Falconi, M., Bassi, C., Sartori, N., Passeto M., et al.** Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1999, vol. 94, p. 1253 – 1260.
101. **Otsuki, M., Tashiro, M.** Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer, Lifestyle-Related Diseases. *Intern Med*, 2007, vol. 46, p. 109 – 113.
102. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., et al.** Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 1993, N 20, vol. 328, p. 1433 – 1437.
103. **Gold, E.B., Cameron J.L.** Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 1993, N 20, vol. 328, p. 1485 – 1486.
104. **Barkin, J.S., Fayne, S.D.** Chronic pancreatitis: update 1986. *Mt Sinai J Med*, 1986, vol. 53, p. 404 – 408.
105. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., DiMagno, E.P., Elitsur, Y., Gates, L.K.J., Perrault, J., et al.** Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997, N 89, p. 442 – 446.
106. **Howes, N., Lerch, M., Greenhalf, W., Stocken, D., Ellis, I., et al.** on behalf of the European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and Genetic Characteristics of Hereditary Pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, N 2, p. 252 – 261.
107. **Rosendahl, J., Bödeker, H., Mössner, J., Teich, N.** Hereditary chronic pancreatitis. **In:** *Orphanet J Rare Dis*. Online 2007, January 4 [atsauce 24.03.2007]. Pieejams: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1774562>.
108. **Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D.C.** Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*. 2000, vol. 84, p. 565 – 573.
109. **Cavestro, M.G., Comparato, G., Nouvenne, A., Sianesi, M., Mario Di, F.** The Race from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer. *Journal of Pancreas*, 2003, N 5, vol. 4, p. 165 – 168.
110. **Whitcomb, D.C.** Inflammation and Cancer. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, N 287, p. 315 – 319.
111. **Gandini, S., Lowenfels, A.B., Jaffee, E.M., Armstrong, T.D., Maisonneuve, P.** Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005, N 8, vol. 14, p. 1908 – 1916.
112. **Holly, E.A., Eberle, C.A., Bracci, M.P.** Prior History of Allergies and Pancreatic Cancer in the San Francisco Bay Area. *Am J Epidemiol*, 2003, vol. 58, p. 432 – 441.

113. **Vena, J.E., Bona, J.R., Byers, T.E., et al.** Allergy-related diseases and cancer: an inverse association. *Am J Epidemiol*, 1995, vol. 122, p. 66 – 74.
114. **Wang, H., Diepgen, T.L.** Is atopy a protective or a risk factor for a cancer. A review of epidemiological studies. *Allergy*, 2005, N 9, vol. 60, p. 1095 – 1097.
115. **Petronianu, A., Chaves, O.N., De Oliveira, O.** Comparative incidence of allergy in the presence or absence of cancer. *J Int Med Res*, 1995, N 5, vol. 23, p. 358 – 363.
116. **Eriksson, N.E., Mikoczy, Z., Hagmar, L.** Cancer incidence in 13 811 skin tested for allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2005, N 3, vol.15, p. 161 – 166.
117. **Turner, M.C., Chen, Y., Krewski, D., Ghadirian, P.** Epidemiology. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer*, 2006, vol. 118, issue 12, p. 3124 – 3132.
118. **Talbot-Smith, A., Fritschi, L., Divitini, M.L., Mallon, D.F., Knuiiman, M.W.** Allergy, Atopy, and Cancer: A Prospective Study of the 1981 Busselton Cohort. *Am J Epidemiol*, 2003, vol. 157, p. 606 – 612.
119. **Pompei, R., Lampis, G., Ingianni, A., Nonnis, D., Ionta, M., et al.** Allergy and tumor outcome after primary cancer therapy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, vol. 133, p. 174 – 178.
120. **Jaffee, E.M., Hruban, R.H., Biedrzycki, B., Laher, D., Schepers, K., et al.** Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*, 2001, N 1, vol. 19, p. 145 – 156.
121. **Thun, M.J., Henley, S.J., Patrono, C.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*, 2002, vol. 94, p. 252 – 266.
122. **Gonzalez-Perez, A., Garcia-Rodriguez, L.A., Lopez-Ridaura, R.** Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2003. Abstract, vol. 3, p. 28.
123. **Jacobs, E.J., Connel, C.J., Rodriguez, C., Patel, A.V., Calle E.E., et al.** Aspirin Use and Pancreatic Cancer Mortality in Large United States Cohort. *J Natl Cancer Inst*, 2004, N 7, vol. 96, p. 524 – 528.
124. **Anderson, K.E., Johnson, T.W., Lazovich, D., Folsom, A.R.** Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002, vol. 94, p. 1168 – 1171.

125. **Schernhammer, E., Kang, J.H., Chan, A.T., Michaud, D.S., Skinner, H.S., et al.** A prospective study of aspirin use and risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Ins*, 2004, N 1, vol. 96, p. 22 – 28.
126. **Larrson, S.C., Giovannuci, E., Bergkvist, L., Wolk, A.** Aspirin and NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, N 12, vol. 15, p. 2561 – 2564.
127. **Swartz, G.G., Reis, I.M.** Is Cadmium a Cause of Human Pancreatic Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, vol. 9, p. 139 – 145.
128. **Habbe, N., Langer, P., Sina-Frey, M., Bartsch, D.K.** Familial Pancreatic Cancer Syndromes. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2006, N 35, p. 417 – 430.
129. **Rulyak S.J., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Brentnall, T.A.** Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology* 2003, vol. 124, p. 1292 – 1299.
130. **McWilliams, R.R., Bamlet, W.R., Rabe, K.G., Olson, J.E., Andrade, M., Petersen, G.M.** Association of Family History of Specific Cancers With a Younger Age of Onset of Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, N 14, p. 1143 – 1147.
131. **James, T., Sheldon, D.G., Rajput, A., et al.** Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. *Cancer*, 2004, vol. 101, p. 2722 – 2726.
132. **Petersen, G.M., Hruban, R.H.** Familial Pancreatic Cancer: Where are We in 2003? *J Natl Cancer Inst*, 2003, N 3, vol. 95, 180 – 181.
133. **Del Chiaro, M., Presciuttini, S., Bertacca, L., Zerbi, A., Longoni, B.M., et al.** Cancer risk among relatives of probands with pancreatic ductal adenocarcinoma. *The Official Journal of the International HepatoPancreatoBiliary Association*. 2005, vol 7, suppl. N 1, p. 76.
134. **Tersmette, A.C., Petersen, G.M, Offerhaus, G.J.A., Falatko, F.C., Brune, K.A., et al.** Increased Risk of Incident Pancreatic Cancer Among First-degree Relatives of Patients with Familial Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Research*, 2001, vol. 7, p. 738 – 744.
135. **Fernandez, E., la Vecchia, C., D'Avanzo, B., Negri, E., Franceschi, S.** Family History and the Risk of Liver, Gallblader and Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 1994, vol. 3, p. 209 – 212.
136. **Gerdes, B., Ziegler, A., Ramaswamy, A., Wild, A., Langer, P., Bartsch, D.K.** Multiple primaries in pancreatic cancer patients: indicator of a genetic predisposition? *Int J of Epidemiol*, 2000, N 29, p. 999 – 1003.
137. **Efthimiou, E., Crnogorac-Jurevic, T., Lemoine, N.R., Brentnall, T.A.** Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut*, 2001, N 48, p. 143 – 147.

138. **McFaul, C.D., Greenhalf, W., Earl, J., Howes, N., Neoptolemos, J.P. et al.** Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*, 2006, N 55, p. 252 – 258.
139. **Rulyak, S.J, Brentnall, T.A.** Inherited pancreatic cancer: improvements in understanding of genetics and screening. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, N 36, p. 1386 – 1392.
140. **Stāka, A., Skudra, S., Puķītis, A., Pokrotnieks, J., Tihomirova L.** Assessment of risk factors in the development of pancreatic cancer in Latvia. *Acta Universitatis Latviensis*, 2006, vol. 000, p. 41 – 51.
141. **Andren-Sandberg, A.** Pancreatic tumors. State of Art, 2001 (version 2), p. 27 — 39.
142. 4th International Symposium on Inherited Diseases of the Pancreas. *Pancreatology*, Chicago, USA, November 7-9, 2003, Selected Abstracts, p. 429 – 441.
143. **Yan, L., McFaul, C., Howes, N., Leslie, J., Lancaster, G., et al.** Molecular Analysis to Detect Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in High-Risk Groups. *Gastroenterology*, 2005, vol. 128, p. 2124 – 2130.
144. **Goggins, M.** Molecular Markers of Early Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, p. 4524 – 4531.
145. **Löhr, M, Faissner, R.** Proteomics in Pancreatic Disease. *Pancreatology*, 2004, N 4, p. 67 – 75.
146. **Mackenzie, M.J.** Molecular therapy in pancreatic adenocarcinoma. *Lancet Oncol*, 2004, vol. 5, p. 541 – 549.
147. **Li, D., Xie, K., Wolff, R., Abbruzzese, J.L.** Pancreatic cancer. *The Lancet*, 2004, vol. 363, p. 1049 – 1057.
148. **Cooper, G.M., Hausman, R.E.** *The Cell. A Molecular Approach*. ASM Press, 2007, 4th Edition, 799 p.
149. **Haber, D.A., Fearon, E.R.** The promise of cancer genetics. *The Lancet*, 1998, vol. 351 (Suppl.2), p. SII1 – SII8.
150. **Chiaro, M., Boggi, U., Presciuttini, S., Bertacca, L., Croce, et al.** Genetics of Pancreatic Cancer: Where Are We Now? Where Are We Going? *Journal of the Pancreas*, 2005. N 1, vol. 6, p. 60 – 67.
151. **Vimalachandran, D., Neoptolemos, J. P. et al.** Genetics and Prevention of Pancreatic Cancer. *Cancer Control*, 2004, N 1 vol. 11, p. 6 – 11.
152. **Cowgill, S. M., Muscarella, P.** The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg*, 2003, N 3, p. 186.
153. **Moore, P. S., Beghelli, S., Zamboni, G., Scarpa, A.** Genetic abnormalities in pancreatic cancer. *Mol Cancer*, 2003, N 1, p. 2 – 7.

154. **Schneider, G., Schmid, R. S.** Genetic alterations in pancreatic carcinoma. *Mol Cancer*, 2003, January 22, p. 2 – 15.
155. **Serrano, M., Lin, A.W., McCurrah, M.E., Beach, D., Love S.W.** Oncogenic Ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16^{INK2A}. *Cell*, 1997, vol. 88, p. 593 – 602.
156. **Sherr CJ.** The INK4a/ARF Network in Tumour Suppression. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, N 10, vol. 2, p. 731 – 737.
157. **Van Dyke, T.** p53 and Tumor Suppression. *NEJM*, 2007, N 1, vol. 356, p. 79 – 81.
158. **Schwarte-Waldhof, I., Volpert, O.V., Bousk, N.P., Sipos, B., Hahn, S.A., et al.** Smad4/DPC4-mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, vol. 97, p. 9624 – 9629.
159. **Biankin, A.V., Morey, A.L., Lee, S.C., Kench, J.G., Biankin, S.A., et al.** DPC4/Smad4 expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2002, N 23, vol. 20, p. 4531 – 4542.
160. **Giardiello, F.M., Welsh, S.B., Hamilton, S.R., Offerhaus, G.J., Gittelsohn, A.M., et al.** Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*, 1987, vol. 316, p. 1511 – 1514.
161. **Vitone, L.J., Greenhalf, W., McFaul, C.D., Ghaneh, P., Neoptolemos, J.P.** The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Practice & Research Gastroenterology*, 2006, N 2, vol. 20, p. 253 – 283.
162. **Thorlacius, S., Sigurdsson, S., Bjarnadottir, H., Olafsdottir, G., Jonnason, J.G., et al.** A Study of Single BRCA2 Mutation with High Frequency in a Small Population. *Am J Hum Genet*, 1997, vol. 60, p. 1079 – 1084.
163. **Tonin, P., Weber, B., Offit, K., et al.** Frequency of recurrent BRCA1 un BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med*, 1996, vol. 2, p. 1170 – 1183.
164. **Hahn, S.A., Greenhalf, B., Ellis, I., Sine-frey, M., Rieder, H., et al.** BRCA2 Germline Mutations in Familial Pancreatic Carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2003, vol. 95, p. 214 – 221.
165. **Antoniou, A.C., Easton, D.F.** Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene*, 2006, N 25, p. 5898 – 5905.
166. **Brand, R.E., Lynch, H.T.** Genotype/phenotype of familial pancreatic cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, N 35, p. 405 – 415.

167. **Couch, F.J., Johnson, M.R., Rabe, K.G., Brune, K., Andrade, M., et al.** The Prevalence of BRCA2 Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, vol. 16, p. 342 – 346.
168. **Goggins, M., Shutte, M., Lu, J., Moskaluk, C.A., Weinstein, C.L., et al.** Germline BRCA2 Gene Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Carcinomas. *Cancer Res*, 1996, 56, p. 5360 – 5364.
169. **Lynch, H.T., Deters, C.A., Snyder, C.L., Lynch, J.F., Villeneuve, P., et al.** BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, N 158, p. 19 – 25.
170. **Beger, C., Ramadani, M., Meyer, S., Leder, G., Kruger, M., et al.** Down-Regulation of BRCA1 in Chronic Pancreatitis and Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res*, 2004, vol. 10, p. 3780 – 3787.
171. **Asperen van, C.J., Brohet, R.M., Meijers-Heijboer, E.J., Hoogerbrugge, N., Verhoef, S., et al.** Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 2005, N 42, p. 711 – 719.
172. **Real, F.X., Malats, N., Lesca, G., Porta, M., Chopin, S., et al.** Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. *Gut*, 2002, N 50, p. 653 – 657.
173. **Thompson, D., Easton, D.F.** Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002, N 18, vol. 94, p. 1358 – 1365.
174. **Devilee, P.** BRCA1 and BRCA2 Testing: Weighing the Demand against the Benefits. *Am J Hum Genet*, 1999, vol. 64, p. 943 – 948.
175. **Neglia, J.P., FitzSimmons, S.C., Maisonneuve, P., Schöni, M.H., et al.** The Risk of Cancer among Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 1995, N 8, vol. 332, p. 494 – 499.
176. **McWilliams, R., Highsmith, W.E., Rabe, K.G., Andrade, M., Tordsen, I.A., et al.** Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma, *Gut*, 2005, vol. 54, p. 1661 – 1662.
177. **Vasen, H.F., Gruis, N.A., Frants, R.R., van Der Velden, P.A., Hille, E.T., et al.** Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Can*, 2000, vol. 87, p. 809 – 811.
178. **Lynch, H.T., Brand, R.E., Hogg, D., Deters, C.A., Fusaro, R.M., et al.** Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole

- melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer*, 2002, vol. 94, p. 84 – 96.
179. **Duchini, A., Carethers, J.M.** *Peutz-Jeghers syndrome* [tiešsaiste]. In: emedicine, 2007 – [atsauce 03.04.2007].Pieejams internetā: <http://www.emedicine.com/med/topic1807.htm>
180. **Giardiello, F.M., Brensinger, J.D., Tersmette, A.C., Goodman, S.N., Petersen, G.M., et al.** Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 2000, N 6, vol. 19, p. 1447 – 1453.
181. **Aarnio, M., Mecklin, J.P., Aaltonen, L.A., Nystrom-Lahti, M., Jarvinen, H.J.** Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*, 1995, N 6, vol. 64, p. 430 – 433.
182. **Watson, P., Lynch, H.T.** Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 1993, N 3, vol. 71, p. 677 – 685.
183. **Goldstein, A.M., Chan, M., Harland, M., Gillanders, E.M., Hayward, N.K, et al.** High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006, N 66, p. 9818 – 9828.
184. **Bartsch, D.K., Krysewski, K., Sina-Frey, M., Fendrich, V., Rieder, H., et al.** Low Frequency of CHEK2 Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Fam Cancer* 2006, N 5, p. 305 – 308.
185. **Narod, S.A.** Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*, 2006, N 25, p. 5832 – 5836.
186. **Risch, H.A., McLaughlin, J.R., Cole, D.E., Rosen, B., Bradley, L., Fan, I., Tang, J., Li, S., Zhang, S., Shaw, P.A., Narod, S.A.** Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2006, N 98, p. 1694 – 1706.
187. **Lal, G., Liu, G., Schmocker, B., Kaurah, P., Ozelik, H., Narod, S.A., Redston, M., Gallinger, S.** Inherited Predisposition to Pancreatic Adenocarcinoma: Role of Family History and Germ-Line p16, BRCA1, and BRCA2 Mutations. *Cancer Res*, 2000, N 60, p. 409 – 416.
188. **Csokay, B., Tihomirova, L., Stengrevics, A., Sinicka, O., Olah, E.** Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258. *Online. Hum Mutat*, 1999, N 1, vol. 14, p. 92
189. **Sinicka, O., Stengrevics, A., Eglitis, J., Smite, D., Shomshteine, Z., Tihomirova, L.** Ovarian cancer in Latvia is attributable to recurrent mutations in the BRCA1 gene. *Acta Universitatis Latviensis. Biology*, 2004, N 676, p. 17 – 25.

190. **Tikhomirova, L., Sinicka, O., Smite, D., Eglitis, J., Hodgson, S.V., Stengrevics, A.** High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer*, 2005, N 4, p. 77 – 84.
191. **Brose, M.S., Rebbeck, T.R., Calzone, K.A., Stopfer, J.E., Nathanson, K.L., et al.** Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers in a Risk Evaluation Program. *J Natl Cancer Inst*, 2002, N 18, vol. 94, p. 1365 – 1372.
192. **Greer, J.B., Whitcomb, D.C.** The Role of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. *Gut published online*, 2006 14 Sep, DOIs 10.1136/gut.2006.101220.
193. **Struewing, J.P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S.M., Berlin, M., et al.** The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *NEMJ*, 1997, N 20, vol. 336, p. 1401 – 1408.
194. **Ford, D., Easton, D.F., Bishop, D.T., Narod, D.A., Goldgar, D.E.** Risk of cancer in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 1994, vol. 343, p. 692 – 695.
195. **Newman, B., Mu, H., Butler, L.M., Millikan, R.C., Moorman, P.G., King, M.C.** Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA*, 1998, N 279, p. 915 – 921.
196. **Beger, C., Ramadani, M., Meyer, S., Leder, G, Krüger, M., et al.** Down-Regulation of BRCA1 in Chronic Pancreatitis and Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004, vol. 10, p. 3780 – 3787.
197. **Calin, G.A., Trapasso, F., Shimizu, M., Dumitru, C.D., Yendamuri, S., et al.** Familial cancer associated with a polymorphism in ARLTS1. *N Engl J Med*, 2005, N 16, vol. 352, p. 1667 – 1676.
198. **Frank, B., Hemminki, K., Meindl, A., Wappenschmidt, B., Klaes, R., et al.** Association of the ARLTS1 Cys148Arg variant with familial breast cancer risk. *Int J Cancer*, 2006, N 118, p. 2505 – 2508.
199. **Petrocca, F., Iliopoulos, D., Qin, H.R., Nicoloso, M.S., Yendamuri, S., Wojcik, et al.** Alterations of the tumor suppressor gene ARLTS1 in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2006. N 66, p. 10287 – 10291
200. **Frank, B., Hemminki, K., Brenner, H., Hoffmeister, M., Chang-Claude, J., Burwinkel, B.** ARLTS1 variants and risk of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2006, N 244, p. 172 – 175.
201. **Masojc, B., Mierzejewski, M., Cybulski, C., van de Wetering, T., Debniak, T., et al.** Familial Aggregation (CFA) and G446A polymorphism in ARLTS1 gene. *Breast Cancer Res Treat*, 2006 N 1, vol. 99, p. 59 – 62.

202. **Frank, B., Meyer, P., Boettger, M.B., Hemminki, K., Stapelmann, H., et al.** ARLTS1 variants and melanoma risk. *Int J Cancer*, 2006, N 7, vol. 119, p. 1736 – 1737.
203. **Soto-Martinez, J.L., Cabrera, C.M., Serrano, S., Lopez-Nevort, M.A.** Mutation analysis of genes that control the G1/S cell cycle in melanoma: *TP53, CDKN1A, CDKN2A*, and *CDKN2B*. *BMC Cancer*, 2005, N 5, p. 36 – 44.
204. **Hussussian, C.J., Struewing, J.P., Goldstein, A.M., Higgins, P.A.T., Ally, D.S., Sheahan, M.D., Clark, J.W.H., Tucker, M.A., Dracopoli, N.C.** Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*, 1994, N 8, p. 15 – 21.
205. **Soufir, N., Daya-Grosjean, L., de La Salmoniere, P., Moles, J.P., Dubertret, L., Sarasin, A., Basset-Seguin, N.** Association between *INK4a-ARF* and p53 mutations in skin carcinomas of xeroderma pigmentosum patients. *J Nat Cancer Inst*, 2000, N 92, p. 1841 – 1847.
206. **Lim, W., Olschwang, S., Keller, J.J., Westerman, A.M., Menko, F.H., et al.** Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. *Gastroenterology*, 2004, N 126, p. 1788 – 1794.
207. **Hearle, N., Schumacher, V., Menko, F.H., Olschwang, S., Boardman, L.A., et al.** Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. *Clin Cancer Res*, 2006, vol. 12, p. 3209 – 3215.
208. **Su, G.H., Hruban, R.H., Bansal, R.K., Bova, G.S., Tang, D.J., et al.** Germline and Somatic Mutations of the *STK11/LKB1* Peutz-Jeghers Gene in Pancreatic and Biliary Cancers. *Am J Pathol*, 1999, vol. 154, p. 1835 – 1840.
209. **Grützmann, R., McFaul, C., Bartsch, D.K., Sina-Frey, M., Rieder, H., et al.** No evidence for germline mutations of the *LKB1/STK11* gene in familial pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2004, N 1, vol. 214, p. 63 – 68.
210. **Ghiorzo, P., Pastorino, L., Bonelli, L., Cusano, R., Nicora, A., et al.** *INK4/ARF* germline alterations in pancreatic cancer patients. *Ann Oncol*, 2004, vol. 15, p. 70 – 78.
211. **Debniak, T., Scott, R.J., Huzarski, T., Byrski, T., Rozmiarek, A., et al.** *CDKN2A* common variant and multi-organ cancer risk—a population-based study. *Int J Cancer*, 2006, N 12, vol. 118, p. 3180 – 3182.
212. **Debniak, T., Scott, R.J., Huzarski, T., Byrski, T., Rozmiarek, A., et al.** *CDKN2A* common variants and their association with melanoma risk: a population-based study. *Cancer Res*, 2005, N 3, vol. 65, p. 835 – 839.

213. **Frank, S.A.** Genetic predisposition to cancer - insights from population genetics. *Nat Rev Genet*, 2004, N 5, p. 764 – 772.
214. **Pharoah, P.D., Dunning, A.M., Ponder, B.A., Easton, D.F.** Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. *Nat Rev Cancer*, 2004, N 4, p. 850 – 860.
215. **Bartch, D.K., Kress, R., Sina-Frey, M., Grützman, R., et al.** Epidemiology. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer*, 2004, issue 6, vol. 110, p. 902 – 906.
216. **Knudson, A.G.** Hereditary predisposition of cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, vol. 833, p. 58 – 67.