



**LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE**

Jānis Eglītis

**IEDZIMTĪBAS UN BRCA1 GĒNA MUTĀCIJU
PATOĢENĒTISKĀ NOZĪME PACIENTĒM AR
KRŪTS UN OLNĪCU VĒZI**

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Specialitāte – onkoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Profesors, Dr.habil.med. Uldis Vikmanis

Dr.med. Aivars Stengrevics



Darbs tapis ar ESF (*European Social Foundation*) atbalstu

Rīga, 2007. gads

Promocijas darbs izstrādāts:

- **Latvijas Universitātes Medicīnas Fakultātē**
- **Valsts SIA Rīgas Austrumu slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā**
- **Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un Studiju centrā**

Promocijas darbs veikts laikā no 2005. gada līdz 2007. gadam

Promocijas darba vadītāji:

Profesors, Dr. Habil. med. **Uldis Vikmanis**

Dr. med. **Aivars Stengrevics**

Oficiālie recenzenti:

Profesors, Dr.habil.biol. **Indriķis Muižnieks**

Dr.habil.med. **Juris Bērziņš**

Docente, Dr.med. **Dagnija Leja**

Latvijas Universitātes Medicīnas nozares Onkoloģijas un hematoloģijas apakšnozares promocijas padomes atklātā sēde notiks 2007. gada 26. oktobrī plkst. 12:00 LU Mazajā aulā, Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Profesore, Dr.habil.med. **Renāte Ligere**

Satura rādītājs

Satura rādītājs.....	3
Problēmas aktualitāte.....	4
Darba mērķis.....	6
Darba uzdevumi.....	6
Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes.....	6
Darba zinātniskā novitāte.....	6
Materiāls un metodes.....	7
Rezultāti.....	8
<i>Krūts vēzis</i>	8
<i>Olnīcu vēzis</i>	14
<i>Ciltskoki</i>	20
Diskusija.....	23
Saslimšanas vecums.....	23
Ķermeņa masas indekss.....	23
Slimības stadija.....	24
Audzēju histoloģiskie tipi.....	24
Audzēju seroloģiskie marķieri.....	25
Estrogēnu un progesterona receptori.....	25
Ārstēšana.....	25
Ģimenes onkoloģiskā anamnēze.....	26
Pacientes onkoloģiskā anamnēze.....	28
BRCA1 gēna mutācijas.....	29
Krūts un olnīcu vēža attīstības riska noteikšana.....	31
Dzīvildze.....	32
Secinājumi.....	34
Publikācijas par pētījuma tēmu.....	36
Ziņojumi par pētījuma tēmu.....	36
Darbā lietotie saīsinājumi.....	38
Vēres.....	39

PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE

Krūts vēzis sievietēm sastāda 23% no visiem jaunatklātiem vēža gadījumiem un 10% no visām onkoloģiskajām slimībām kopumā. Pasaulē ik gadus ar krūts vēzi saslimst apmēram 1,1 miljons sieviešu^{1,2}. Turklāt Eiropas Savienības valstīs sievietēm ekonomiski aktīvajā vecumā (35-64 gadu vecuma grupā) tas ir arī galvenais nāves cēlonis onkoloģisko slimību grupā³.

Latvijā krūts vēzis ir biežākā onkoloģiskā slimība ar apmēram 1000 jaunatklātiem gadījumiem gadā, turklāt pēdējo 10 gadu laikā tā pieaugusi par vairāk nekā 15%. Diemžēl joprojām augsti ir arī mirstības rādītāji (ap 450 gadījumu gadā), kuru viens no galvenajiem cēloņiem ir novēlota diagnostika, kas savukārt ietekmē kopējos piecu gadu dzīvildzes rādītājus⁴. Pēdējo 20 gadu laikā tie nav būtiski mainījušies, neskatoties uz diagnostisko un ārstniecisko tehnoloģiju attīstību. Tādēļ ikkatri mēģinājumi uzlabot agrīnās diagnostikas iespējas, gan veicot mamogrāfisko skrīningdiagnostiku, gan apzinot paaugstināta riska grupas, ir ļoti būtiski. Īpaši izceļami tādi paaugstināta riska rādītāji kā pozitīva ģimenes anamnēze un BRCA1/BRCA2 gēna mutācijas, jo šīm sievietēm krūts vēzis mēdz attīstīties daudz agrākā vecumā, vēl pirms skrīningdiagnostikas sākšanas.

Latvijā ik gadus ar olnīcu vēzi saslimst ap 300 sieviešu, turklāt mirstības ziņā šīs lokalizācijas audzējs ir trešajā vai ceturtajā vietā⁵. Slimību bieži diagnosticē novēloti un arī terapijas iespējas ir visai ierobežotas. Tanī pat laikā daļai sieviešu vērojama saslimšana agrākā vecumā un/vai kombinācijā ar krūts vēzi personīgajā vai ģimenes anamnēzē, ko saista ar iedzimtu predispozīciju, tai skaitā BRCA1/BRCA2 gēna mutācijām⁶. Tādēļ šīs paaugstinātā riska grupas apzināšana uzskatāma par nozīmīgu pasākumu mirstības samazināšanā.

Novērojumi liecina, ka krūts vēzis biežāk attīstās sievietēm, kuru radnieces šo pašu slimību pārcietušas agrākā (reproduktīvā) vecumā vai arī tā skārusi abas krūtis^{7,8,9,10,11,12,13}. Līdzīga tendence vērojama arī pacientēm ar olnīcu vēzi. Agrāk bijuši slimības gadījumi ģimenes anamnēzē ticami palielina probandes risku pašai saslimt ar olnīcu vēzi.^{14,15,16}

Šobrīd zināmas vairāku gēnu mutācijas, kuras saistāmas ar palielinātu krūts, olnīcu un arī dažu citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku. Visvairāk pētītas ir divu lielu gēnu – BRCA1 un BRCA2 mutācijas, kuras turklāt var skart dažādus gēna fragmentus. Tanī pat laikā novērots, ka atsevišķās etniskās grupās un reģionos dominē konkrētu gēna lokusu mutācijas jeb tā saucamās ciltstēva (*founder*) mutācijas, kas ievērojami atvieglo komplicēto un dārgo visa gēna izmeklēšanu.

Pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju varbūtība mūža laikā saslimt ar krūts vēzi sastāda 23% līdz 85%, bet ar olnīcu vēzi – 16% līdz 50%^{17,18,19,20,21}. Tanī pat laikā nevar ignorēt virkni jaucējfaktoru (gēnu modifikatori, reproduktīvi faktori u.c.), kas var iespaidot audzēja attīstības varbūtību.

LU BMC laboratorijā ir noteikts BRCA1 gēna mutāciju spektrs Latvijas sieviešu populācijā un konstatēts, ka divas mutācijas (5382insC un 4154delA) sastopamas vairāk nekā 80% gadījumu. Latvijā līdz šim apzinātas septiņas klīniski nozīmīgas BRCA1 gēna mutācijas – 5382insC, 4154delA, 300A>G, 3650delT, 185delAG, 962del4, 4476+1G>A, kuru esamība korelē ar krūts un olnīcu vēža, kā arī citu ļaundabīgu audzēju attīstību^{22,23,24}.

Zināšanas par gēnu savstarpējo un vides mijiedarbību palīdz mērķtiecīgi plānot terapijas stratēģiju un taktiku pacientēm ar BRCA gēnu mutācijām. Ķīmijprofilakse ar antiestrogēniem un regulāri izmeklējumi (ultraskaņa, mamogrāfija, kodolmagnētiskā rezonanse) šīm sievietēm var būtiski samazināt kā saslimstības, tā slimības ielaistības risku. Savukārt olnīcu izoperēšana par vairāk nekā 90% samazina šī orgāna un par 50%- krūts vēža attīstības iespējamību.

Nākotnes mērķis būtu individualizēta riska pakāpes noteikšana katrā konkrētā gadījumā, vadoties ne tikai no sievietes vecuma, reproduktīviem faktoriem, personīgās un ģimenes anamnēzes, bet arī nosakot atsevišķo gēnu mutācijas. Tas ļautu sievietei kopā ar ārstu lemt par viņai pieņemamāko primārās un sekundārās profilakses metodi – medikamentozu vai ķirurģisku, tā ievērojami uzlabojot savlaicīgu slimības atklāšanu vai tās pilnīgu novēršanu.

DARBA MĒRĶIS

Pētīt BRCA1 gēna mutāciju un pozitīvas ģimenes vai personīgās onkoloģiskās anamnēzes ietekmi uz krūts vai olnīcu vēža attīstību un klīnisko gaitu.

DARBA UZDEVUMI

1. Noskaidrot krūts un olnīcu vēža klīniski morfoloģiskās īpatnības pacientēm ar un bez BRCA1 gēna mutācijām.
2. Noskaidrot pozitīvas ģimenes anamnēzes ietekmi uz saslimstību ar krūts vai olnīcu vēzi.
3. Analizēt BRCA1 gēna mutāciju sastopamību krūts un olnīcu vēža pacientēm ar personīgu onkoloģisku anamnēzi.
4. Noteikt patoģenētiski būtisko BRCA1 gēna mutāciju spektru pacientēm ar krūts un olnīcu vēzi.
5. Novērtēt slimības gaitas īpatnības atkarībā no BRCA1 gēna mutāciju esamības pacientēm ar krūts un olnīcu vēzi
6. Izstrādāt praktiskas rekomendācijas BRCA1 gēna mutāciju noteikšanai un atbilstošiem profilaktiskiem pasākumiem pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi.

AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS TĒZES

BRCA1 gēnu mutāciju noteikšana un iedzimtības izvērtēšana sniedz būtisku papildus informāciju par slimības prognozi, tās klīniskām un morfoloģiskām īpatnībām, kā arī profilaktisku un ārstniecisku pasākumu nepieciešamību.

DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

Pirmo reizi Latvijā pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi veikta BRCA1 gēna mutāciju klīniskās nozīmības vērtēšana pēc patoģenētiski būtisko BRCA1 gēna mutāciju spektra, slimības gaitas, morfoloģiskām īpatnībām un ģimenes anamnēzes.

Izstrādāti kritēriji BRCA1 gēnu mutāciju noteikšanai un rekomendācijas terapijas plāna korekcijai pacientēm ar BRCA1 gēnu mutācijām un palielinātu citu audzēju attīstības risku.

MATERIĀLS UN METODES

Slimnīcas gadījumu kontroles pētījums veikts ar Latvijas Centrālās Medicīnas Ētikas Komisijas (30.08.1999.Nr.10) un AML Ētikas Komisijas atļauju (30.11.2000).

Slimnieces

Pētījumā kopumā apsekotas 317 slimnieces ar krūts (209) vai olnīcu vēzi (108), kuras laikā no 1998. līdz 2004.gadam ārstējušās Latvijas Onkoloģijas centrā. Par galvenajiem iekļaušanas kritērijiem kalpoja rakstiska piekrišana savu audu ģenētiskai izmeklēšanai un morfoloģiski verificēta diagnoze. Apsekoto slimnieču vecums svārstījās no 19 līdz 71 gadam krūts vēža un no 25 līdz 72 gadiem olnīcu vēža grupā. Detalizētāku informāciju par slimības gaitu, tās morfoloģiskām īpatnībām, audzēju marķieriem, receptoru stāvokli un citiem rādītājiem ieguvām no slimības vēsturēm, ambulatoriskām kartēm un Latvijas Vēža slimnieku reģistra.

Anketēšana un ciltskoka sastādīšana

Visas 317 slimnieces aizpildīja anketas par vēža gadījumiem I, II un III pakāpes radnieku vidū, precizējot slimības lokalizāciju un saslimšanas vecumu. Pēc šīs informācijas tika sastādīti un analizēti 316 ciltskoki.

Mutāciju noteikšana

Mutācijas noteica LU BMC laboratorijā ar standarta DNS izolēšanas un mutāciju detektēšanas metodēm. Sākumā 75 krūts vēža un 24 olnīcu vēža pacientēm veica visa BRCA1 gēna analīzi. Tas ļāva noteikt šī gēna mutāciju spektru izmeklētajām pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi. Lai vienkāršotu ģenētisko izmeklēšanu, pētījuma turpinājumā tika meklētas jau zināmās patoģenētiski būtiskās BRCA1 gēna mutācijas. Šādā veidā papildus izmeklējām vēl 134 krūts un 84 olnīcu vēža pacientes.

Datu apstrādes statistiskās metodes

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot vairākas datorprogrammas: *SPSS* for Windows 10.0 (firma *SPSS Ldc., ASV*), *Microsoft Excel* 8.0, *EpiInfo* 2001 apakšprogrammu „*StatCalc*” un D. Altmana^{25,26} izstrādāto datorprogrammu ticamības intervālu analīzei *CIA*. Grupu raksturošanai lietotām vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes²⁷. Izmantojot *SPSS* programmatūras iespējas veicām dzīvildzes analīzi pēc Kaplana- Meijera metodes dažādu riska grupu ietvaros un starp tām.

REZULTĀTI

Krūts vēzis

Pētījumā iekļauto krūts vēža pacienšu vidējais saslimšanas vecums bija 45,8±9,9 gadi.

Pētījumā iekļauto slimnieču sadalījums pēc stadijām būtiski neatšķīrās starp pacientēm neatkarīgi no BRCA1 gēna mutāciju atradnes un pozitīvas personīgās vai ģimenes krūts un olnīcu vēža anamnēzes. Mutāciju nesēju vidū biežāk kā izmeklētajā populācijā kopumā novērojām medulāras karcinomas (13,8%). Mūsu pētījumā šīm pacientēm ticami biežāk ($p=0,0067$) atrada arī BRCA1 gēna mutācijas (OR=5,6; 95%CI 1,16- 26,33; RR=3,56; 95%CI 1,57- 8,05).

Krūts vēža pacienšu grupā ĶMI (Ķermeņa masas indekss) bija robežās no 17 līdz 48 kg/m², bet vidējais ĶMI 27,9±5,6 kg/m². Pētījuma pacienšu kopā novērojama sieviešu tendence būt korpulentām.

Izmeklētajā populācijā kopumā estrogēnu receptoru ekspresija (ER+) novērojām 40,7%, bet progesterona receptoru (PR+)- 43,1% gadījumu. Pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām ticami biežāk ($p=0,003$; $\chi^2=11,52$) ER bija negatīvi. Tāpat ticami biežāk ($p=0,018$; $\chi^2=8,07$) negatīvi bija arī PR (skat. 1. tabulu).

1. tabula.

Estrogēnu un progesterona receptoru ekspresija audzēja audos atkarībā no BRCA1 gēna mutācijām

Estrogēnu receptoru		BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
		Nav		Ir			
		N	%	N	%	N	%
Nezināmi Pozitīvi Negatīvi Kopā		16	8,9	2	6,9	18	8,6
		81	45,0	4	13,8	85	40,7
		83	46,1	23	79,3	106	50,7
		180	100,0	29	100,0	209	100,0
	Progesterona receptoru		16	8,9	2	6,9	18
		84	46,7	6	20,7	90	43,1
		80	44,4	21	72,4	101	48,3
		180	100,0	29	100,0	209	100,0

Kopumā pētītajā populācijā (209) patoģenētiski būtiskās BRCA1 gēna mutācijas atradām 29 pacientēm (13,9%). No pavisam septiņām līdz šim Latvijā reģistrētām patoģenētiski būtiskām BRCA1 gēna mutācijām, mūsu pētījumā atradām tikai piecas (skat. 2. tabulu). Visbiežākās izrādījās BRCA1 gēna mutācijas 5382insC (16 no 29 jeb 55,2%) un 4154delA (9 no 29 jeb 31%).

2. tabula.

Atrasto BRCA1 gēna mutāciju spektrs pētītajā krūts vēža slimnieču populācijā

BRCA1 gēna mutācijas	Skaitis	(%)
5382insC	16/ 209	7,7
4154delA	9/ 209	4,3
300T>G	2/ 209	1,0
185delAG	1/ 209	0,5
962del4	1/ 209	0,5
Nav mutācijas	180/ 209	86,1

Pirmajā etapā mutāciju spektra noteikšanai 75 pacientēm veicām BRCA1 visa gēna analīzi. Šai grupā, kura mērķtiecīgi tika atlasīta, vadoties galvenokārt no pozitīvas onkoloģiskās ģimenes anamnēzes un agrīna saslimšanas vecuma (līdz 40 gadu vecumam), mutācijas atradām 15 slimniecēm (20%), respektīvi, katrai piektajai sievietei.

Nākamajā etapā 134 pētījuma pacientēm veicām Latvijā izplatītāko (5382insC, 4154delA, 300T>G, 185delAG, 962del4) mutāciju sijājošo atlasī. Mutācijas atradām 14 no 134 pacientēm (10,4%). Pētījuma ietvaros BRCA1 gēna mutācijas noteiktas arī 11 krūts vēža slimnieču asinsradniecēm: vienai pacientes mātei, kas pati bija slimojusi ar krūts vēzi; piecām slimnieču māsām, pie kam viena arī bija slimojusi ar krūts vēzi, bet viena bija dvīņu māsa kādai no slimniecēm; piecām slimnieču meitām. BRCA1 gēna mutāciju konstatējām tikai vienā gadījumā – vienas pētījuma pacientes veselajai meitai (ģimene C330).

Saslimšanas vecums būtiski neatšķīrās pacientēm ar izplatītākajām BRCA1 gēna mutācijām savā starpā, taču šī atšķirība bija pārliecinošāka pacientēm ar un bez mutācijām (skat. 3. tabulu).

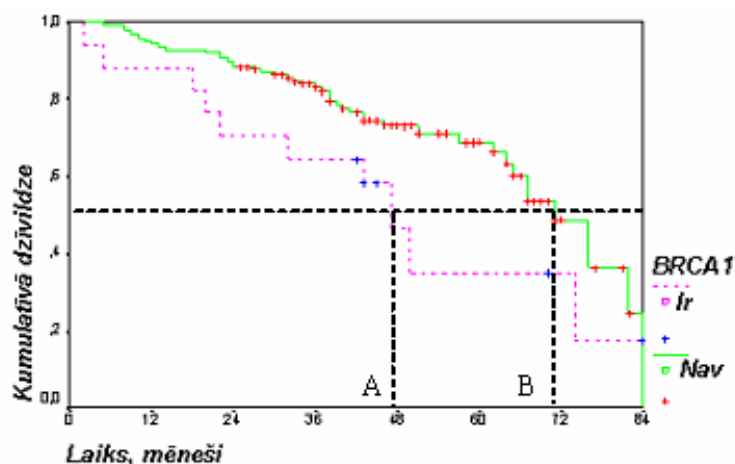
Saslimšanas vecums krūts vēža pacientēm saistībā ar BRCA1 gēna mutāciju atradni

Pacienšu grupas	N	Vecuma robežas (gados)	Vidējais vecums (gados)	SD
Nav mutācijas	180	19- 71	46,64	9,71
BRCA1 mutācija	29	22- 62	40,17	10,86
5382insC	16	33- 60	41,13	10,31
4154delA	9	29- 62	40,77	11,24

Pētījuma gaitā analizējām krūts vēža pacienšu dzīvildzi gan visā šo indivīdu grupā, gan atsevišķi mutāciju nesējām, kā arī divu izplatītāko mutāciju gadījumos, šos datus salīdzinot ar dzīvildzi pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām. Kopumā dzīvildze mēnešos mūsu pētījumā bija garāka pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām un ar 4154delA mutāciju, tāpat radās iespaids, ka 5382insC mutācija bija prognostiski nelabvēlīgāka par 4154delA mutāciju, kaut arī atšķirības starp salīdzinātajām grupām nebija statistiski ticamas (skat. 4. tabulu un 1.attēlu). Dzīvildzes mediāna BRCA1 gēna mutāciju nesējām bija 48 mēneši (A taisne 1.attēlā), bet pacientēm bez mutācijām- 72 mēneši (B taisne 1.attēlā).

Dzīvildze mēnešos dažādās krūts vēža pacienšu grupās

Pacienšu grupas	Dzīvildze mēn.	95%CI	M	SED
Pacientes bez BRCA1 mutācijām (N=180)	183	143- 223	138	20
Pacientes ar BRCA1 mutācijām (N=29)	148	103- 193	122	23
Pacientes ar 5382insC mutāciju (N=16)	147	91- 203	122	29
Pacientes ar 4154delA mutāciju (N=9)	178	109- 247		35



1. attēls. Dzīvildzes līkņu salīdzinājums krūts vēža pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām un bez tām.

Pozitīva onkoloģiska (dažādu lokalizāciju audzēju) ģimenes anamnēze fiksēta 137 no 209 apsekotajām slimniececēm (65,6%), tai skaitā ļaundabīgs audzējs probandes tēvam konstatēts 35 gadījumos (16,7%), bet mātei – 69 gadījumos (33%), kas turklāt vairumā gadījumu (31 no 69) bijis tieši krūts vēzis. Krūts un/vai olnīcu vēzi I un/vai II pakāpes radnieku vidū konstatējām pavisam 66 no 209 pacientēm (skat. 5. tabulu). BRCA1 gēna mutācijas ticami biežāk atradām pacientēm ar pozitīvu ģimenes anamnēzi.

5. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecei saistībā ar BRCA1 gēna mutācijas atradi

I, II pakāpes asins radniece ar krūts un/vai olnīcu vēzi	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	129	71,7	14	48,3	143	68,4
Ir	51	28,3	15	51,7	66	31,6
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Novērtējot BRCA1 gēna mutācijas nesējas varbūtību saslimt ar krūts vēzi atkarībā no tā, vai ar šo slimību ir slimojusi māte, māsa vai tante (mātesmāsa, tēvamāsa), izrādījās, ka visspēcīgāk risku ietekmē tieši mātes anamnēze (skat. 6. tabulu).

6. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes mātei un BRCA1 gēna mutācija pacientei

Māte ar krūts un/vai olnīcu vēzi	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	154	85,6	17	58,6	171	81,8
Ir	26	14,4	12	41,4	38	18,2
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Aplēšot krustenisko attiecību (OR) starp mutāciju nesējām un ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimajām pacienšu asinsradniecēm, izrādījās, ka krūts vēža varbūtība sagaidāma, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi ir slimojusi pacientes māte (skat. 7. tabulu).

7. tabula.

Krūts vēža attīstības risks probandai ar BRCA1 gēna mutāciju atkarībā no ģimenes anamnēzes

Krūts un/vai olnīcu vēzis probandes asinsradniecei	OR	95%CI	RR	95%CI	P vērtība
Māte	4,18	1,65<OR<10,58	3,18	1,66<RR<6,08	0,0005
Māsa	1,77	0,36<OR<7,54	1,61	0,55<RR<4,66	0,39
Mātesmāsa, tēvamāsa	2,67	0,84<OR<8,28	2,22	1,01<RR<4,85	0,054
Jebkura I un II pakāpes asinsradniece	2,71	1,14<OR<6,46	2,32	1,19<RR<4,52	0,012

Kā redzams, pētītajā krūts vēža slimnieču populācijā (209 sievietes) slimības attīstības risks pacientei ar BRCA1 gēna mutāciju un pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzi ir palielināts, īpaši, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimojusi māte, kā arī, ja slimojusi kāda no pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecēm.

Iepriekšēju personīgu onkoloģisku anamnēzi (bez krūts vēža) konstatējām pavisam 41 pacientei (19,6%), no kurām 23 krūts vēzi diagnosticēja kā otro lokalizāciju. Olnīcu vēzi kā otro vai trešo audzēja lokalizāciju konstatējām deviņām pacientēm. Pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi ģimenē konstatējām 19 gadījumos no 41 (46,3%). Personīgās vairāku lokalizāciju vēža anamnēzes saistība ar BRCA1 gēna mutācijām atspoguļota 8. tabulā.

8. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju atradne saistībā ar personīgo vairāku audzēju anamnēzi

Cits audzējs probandai	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	152	84,4	16	55,2	168	80,4
Ir	28	15,6	13	44,8	41	19,6
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Nosakot OR un RR attiecībā uz vairāku lokalizāciju audzēju saistību ar BRCA1 gēna mutācijām, izrādījās, ka OR bija 4,41(95%CI 1,77- 11,01), bet RR- 3,33 (95%CI 1,74- 6,36), kas izrādījās arī statistiski ticami $p=0,00023$. Tikai vienai no 13 pacientēm ar pierādītām BRCA1 gēna mutācijām otras lokalizācijas audzējs nebija krūts vai olnīcu, bet gan nieres vēzis.

Pacientes ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem mūsu pētījumā saslima ticami agrākā vecumā – vidēji 42,8 gados salīdzinājumā ar pacientēm, kurām bija tikai krūts vēzis- vidēji 46,5 gados ($p=0,031$).

Kopumā dzīvildze pacientēm ar vai bez pozitīvas personīgās vēža anamnēzes mūsu pētījumā ticami neatšķīrās un bija vidēji 167 mēneši vienas lokalizācijas un 173 – vairāku lokalizāciju gadījumā.

Olnīcu vēzis

Mūsu pētījumā iekļauto olnīcu vēža slimnieču vidējais saslimšanas vecums bija $48,4 \pm 9,9$ gadi.

Sadalījums pēc stadijām būtiski neatšķīrās starp pacientēm neatkarīgi no BRCA1 gēna mutāciju atradnes un pozitīvas personīgās vai ģimenes krūts un olnīcu vēža anamnēzes.

Dominējošā audzēja morfoloģiskā forma bija cistadenokarcinoma – 80,6% gadījumos. Pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām (19,3%) biežāk nekā mutāciju nēsātājām (8%) novērojām citu morfoloģisko veidu olnīcu audzējus, taču šī atšķirība nebija statistiski ticama ($p=0,09$).

Olnīcu vēža pacienšu populācijā KMI bija 17 līdz 47 kg/m^2 , bet vidējais $27,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$. Arī olnīcu vēža pacienšu kopā līdzīgi kā krūts vēža pacienšu grupā vērojama sieviešu tendence būt korpulentām.

Kopumā pirms specifiskās pretaudzēju terapijas sākšanas seroloģiskā marķiera CA125 līmenis asinīs 15,7% bija normas robežās (0- 21 U/ml), 13,9% pacientēm- nedaudz paaugstināts (līdz 65 U/ml), bet 47,3%- ievērojami paaugstināts (virs 65 U/ml). Seroloģiskā marķiera atradne atkarībā no BRCA1 gēna mutāciju klātbūtnes atspoguļota 9. tabulā.

9. tabula.

CA125 audzēju marķiera līmenis asinīs pacientēm ar un bez mutācijām BRCA1 gēnā

Ca125	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav noteikts	22	26,5	3	12,0	25	23,1
Norma (0- 21)	15	18,0	2	8,0	17	15,7
Līdz 65 U/ml	12	14,5	3	12,0	15	13,9
Virs 65 U/ml	34	41,0	17	68,0	51	47,3
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Izrādījās, ka pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju CA125 līmenis bija ticami augstāks ($p=0,017$; $\chi^2=5,63$). Mums tādējādi izdevās pierādīt, ka būtiski paaugstināts sākotnējais seroloģiskā marķiera CA125 līmenis varētu netieši norādīt uz BRCA1 gēna mutācijas iespējamību- OR=3,06 (95%CI 1,09- 8,8), bet RR=2,38 (95%CI 1,12- 5,03) un palīdzēt mērķtiecīgi atlasīt tās pacientes, kurām būtu vēlama gēna testēšana.

BRCA1 gēna mutācijas atradām 25 gadījumos no 108 pavisam apsekotajām (23,1%) (sk. 10.tabulu) olnīcu vēža pacientēm. Savukārt, no pavisam līdz šim Latvijā apzinātām septiņām patoģenētiski būtiskām BRCA1 gēna mutācijām, mēs savā materiālā atradām tikai trīs.

10. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju spektrs pētījuma pacientēm ar olnīcu vēzi

BRCA1 gēna mutācijas	N	%
5382insC	14	13,0
4154delA	10	9,3
300T>G	1	0,9
Kopā	25	23,1
Nav mutācijas	83	76,9
Kopā	108	100,0

Pirmajā etapā mutāciju spektra noteikšanai 24 pacientēm veicām BRCA1 visa gēna analīzi. Šai grupā mutāciju konstatējām sešām pacientēm (25%). Nākamajā etapā 84 pētījuma pacientēm veicām Latvijā izplatītāko mutāciju sijājošo atlasī. Mutācijas atradām 19 no 84 pacientēm (22,6%).

Pacientes ar olnīcu vēzi un BRCA1 gēna 5382insC mutāciju saslima agrākā vecumā nekā 4154delA mutāciju nesējas. Taču ne šī, ne arī atšķirība starp mutāciju nesējām un nenesējām nebija statistiski ticamas (skat. 11. tabulu).

11. tabula.

Saslimšanas vecuma saistība ar BRCA1 gēna mutācijām

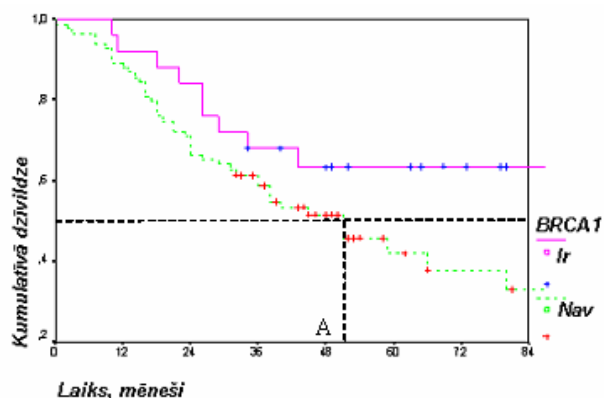
Pacienšu grupas	N	Sasl.vec.	Vid.sasl.vec.	SD
Nav mutācijas	83	25- 72	48,69	10,62
BRCA1 mutācija	25	34- 61	47,60	7,08
5382insC	14	34- 60	46,14	6,15
4154delA	10	40- 61	48,70	8,04

Pētījuma gaitā analizējām olnīcu vēža pacienšu dzīvildzi gan visā šo indivīdu grupā, gan atsevišķi mutāciju nesējām, kā arī divu izplatītāko mutāciju gadījumos, šos datus salīdzinot ar dzīvildzi pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām. Šie rezultāti ir atspoguļoti 12. tabulā. Vienīgās mūsu pacientēs dzīvildzi ar reti sastopamu mutācijas paveidu analizējām kopā ar mutāciju nesējām, to atsevišķi neizdalot. Izrādījās, ka dzīvildze mēnešos bija garāka pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām un ar 4154delA mutāciju, kaut arī atšķirības starp salīdzinātajām grupām nebija statistiski ticamas.

12. tabula.

Dzīvildze mēnešos pacientēm ar un bez BRCA1 gēna mutācijām

Pacienšu grupas	Dzīvildze mēnešos	95%CI
Pacientes bez BRCA1 mutācijām (N=83→80)	44 ± 4	37- 51
Pacientes ar BRCA1 mutācijām (N=25)	67 ± 7	54- 80
Pacientes ar 5382insC mutāciju (N=14)	61 ± 7	47- 75
Pacientes ar 4154delA mutāciju (N=10)	64 ± 11	43- 86



2. attēls. Dzīvildzes līkņu salīdzinājums olnīcu vēža pacientēm ar BRCA1 mutācijām un bez tām.

Grafiski salīdzinot dzīvildzes rādītājus mutāciju nesējām un pacientēm bez mutācijām BRCA1 gēnā (skat. 2. attēlu), šo līkņu diverģence redzama daudz uzskatāmāk. Dzīvildzes mediāna pacientēm bez mutācijām bija aptuveni 50 mēneši (A taisne 2.attēlā), bet pacientes ar mutācijām 50% mirstību pēc 84 mēnešiem nebija vēl sasniegušas.

Pozitīva onkoloģiska (dažādu lokalizāciju audzēju) ģimenes anamnēze fiksēta 81 no 108 apsekotajām slimniececēm (75%), tai skaitā ļaundabīgs audzējs probandes tēvam konstatēts 25 gadījumos (23,1%), bet mātei – 34 gadījumos (31,5%).

Krūts un/vai olnīcu vēža gadījumi probandes ģimenes anamnēzē apkopoti 13. tabulā, no kuras izriet, ka pozitīva ģimenes anamnēze ievērojami biežāk saistās ar mutāciju BRCA1 gēnā.

13. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecei saistībā ar BRCA1 gēna mutācijas atradi

I un II pakāpes asinsradniece ar krūts un/vai olnīcu vēzi	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	60	72,3	8	32,0	68	63,0
Ir	23	27,7	17	68,0	40	37,0
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Novērtējot BRCA1 gēna mutācijas nesējas varbūtību saslimt ar olnīcu vēzi atkarībā no tā, vai ar šo slimību ir slimojusi māte, māsa vai tante (mātesmāsa, tēvamāsa), izrādījās, ka visspēcīgāk risku ietekmē tieši mātes anamnēze (skat. 14. tabulu).

14. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes mātei un BRCA1 gēna mutācijas atradne slimniecei

Māte ar krūts un/vai olnīcu vēzi	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
Nav	71	85,5	13	52,0	84	77,8
Ir	12	14,5	12	48,0	24	22,2
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Nosakot krustenisko attiecību (OR) starp mutāciju nesējām un ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimajām pacienšu asinsradniecēm, izrādījās, ka olnīcu vēža varbūtība sagaidāma, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi ir slimojusi pacientes māte vai kāda cita I vai II pakāpes radniecēm (skat. 15. tabulu).

15. tabula.

Olnīcu vēža attīstības risks probandei ar BRCA1 gēna mutāciju atkarībā no ģimenes anamnēzes

Krūts un/vai olnīcu vēzis asinsradniekam; BRCA1 mutācija pacientei	OR	95%CI	RR	95%CI	P vērtība
Māte	5,46	1,82<OR<16,71	3,23	1,70<RR<6,13	0,0004
Māsa	2,97	0,60<OR<14,40	2,10	0,92<RR<4,77	0,11
Mātesmāsa, tēvamāsa	2,06	0,53<OR<7,79	1,68	0,75<RR<3,75	0,23
Jebkura I un II pakāpes asinsradniece	6,27	2,15<OR<18,78	3,91	1,86<RR<8,22	0,00008

Pētot probandes un viņas slimojošo asinsradnieču saslimšanas vecumu, izrādījās, ka pašas slimnieces saslima vidēji $48,4 \pm 9,9$ gados, bet radnieces- $50,8 \pm 11,2$ gados. Veicot pāru salīdzinājumu pēc *t*- testa konstatējām, ka radnieču un probandes saslimšanas vidējais vecums ticami neatšķirās, taču, izmantojot lineārās regresijas metodi, konstatējām, ka pastāv korelācija ($r=0,451$; $p=0,004$) starp probandes un radnieču saslimšanas vecumiem, proti, jo vecāka bijusi probande saslimšanas brīdī, jo lielākā vecumā slimojušas arī viņas asinsradnieces.

Pozitīvu onkoloģisku personīgu anamnēzi konstatējām 11 olnīcu vēža slimniecēm (10,2%). Šai grupā biežākais otras lokalizācijas audzējs bija krūts vēzis - pavisam sešos gadījumos no 11.

Kopumā starp BRCA1 gēna mutāciju nesējām divos gadījumos no 25 pacientēm bija vairāku lokalizāciju audzēji, kamēr tikai deviņām no 83 pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām bija vēl arī pozitīva cita audzēja personīgā anamnēze. Tā kā gadījumu skaits bija ļoti neliels un arī proporcionāli bez būtiskām atšķirībām, tad OR un RR attiecībā uz citu lokalizāciju vēža risku pacientēm ar jau zināmu olnīcu vēzi nerēķinājām.

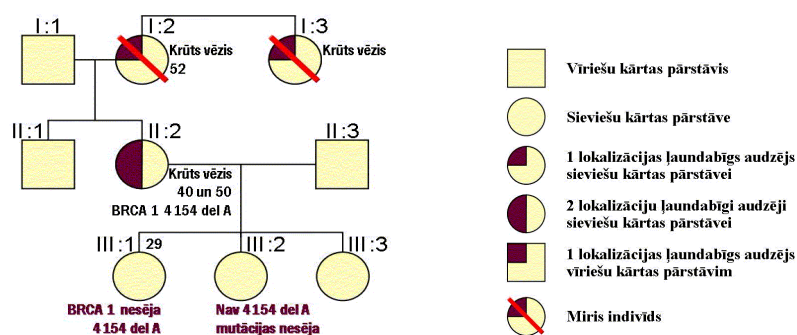
Pēc mūsu datiem pacientes ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem personīgajā anamnēzē ar olnīcu vēzi saslima agrākā vecumā- $44,6 \pm 8,6$ gados salīdzinot ar pacientēm, kuras slimoja tikai ar olnīcu vēzi ($48,9 \pm 10,0$ gados), taču šī atšķirība nebija statistiski ticama ($p=0,18$).

Pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem personīgajā anamnēzē kopējā vidējā dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm ar vienu pašu olnīcu vēzi, taču statistisku ticamību pierādīt neizdevās.

Ciltskoki

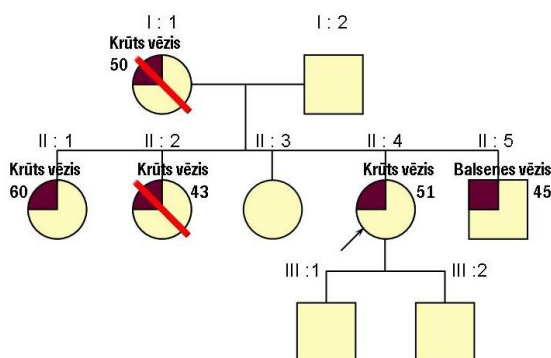
Pētījuma ietvaros visām pacientēm veicām ciltskoka analīzi. Ciltskoka sastādīšanai ir sena vēsture, taču tā nav zaudējusi savu aktualitāti arī mūsdienās. Īpaši tas sakāms par iedzimtām vai pārmantotām slimībām. Mūsdienās ir izstrādātas dažādas datorprogrammas, ar kuru palīdzību iespējama gan ciltskoka zīmēšana, gan datu apstrāde un analīze. Ilustrācijai sniedzam ieskatu dažu dzimtu ciltskokos.

Ģimene (C330) ar četriem krūts vēža gadījumiem ģimenē, tie visi bija saistīti ar mātes līniju (sk. 3. attēlu). Ģenētiskās izmeklēšanas rezultātā mutāciju konstatējām probandei II:2 ar abpusēju krūts vēzi. BRCA1 gēna mutāciju atradām arī vienai no viņas trim meitām (III:1). Otrai meitai (III:2) mutāciju neatradām, bet trešajai meitai (III:3), kura pētījuma laikā bija nepilngadīga, mutāciju nenoteicām. Teorētiski visas trīs meitas būtu pieskaitāmas paaugstināta krūts un/vai olnīcu vēža riska grupai un skrīningdiagnostikas programmās iesaistāmas jau no 25 gadu vecuma. Meitai III:1 pēc bērnu radīšanas būtu rekomendējama profilaktiska olnīcu izoperēšana, lai samazinātu gan krūts, gan olnīcu vēža attīstības risku vai pat to novērstu.



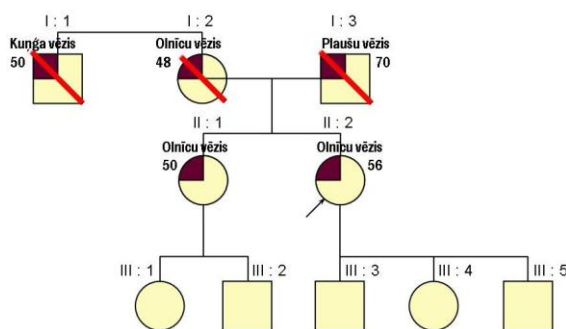
3. attēls. Ģimenes (C330) ciltskoks ar četriem krūts vēža gadījumiem un BRCA1 gēna mutāciju probandei un vienai viņas meitai.

Citā dzimtā (C121) ar krūts vēzi slimojušas pavisam četras ģimenes locekles (sk. 4. attēlu). Izmeklējot probandi (II:4) un viņas māsu (II:3) BRCA1 gēna mutācijas neatradām. Taču, neskatoties uz negatīvo mutāciju atradni, arī šī ģimene būtu pieskaitāma paaugstināta krūts vēža riska grupai ar attiecīgām rekomendācijām agrīnai iesaistei skrīningdiagnostikas programmās.



4. attēls. Ģimenes (C121) ciltskoks ar četriem krūts vēža gadījumiem bez BRCA1 gēna mutācijas probandai.

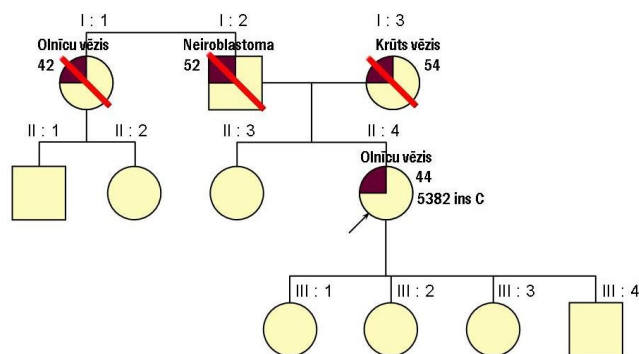
Dzimtā (C470) zināmi trīs olnīcu vēža gadījumi (sk. 5. attēlu), taču BRCA1 gēna mutāciju 56 gadus vecai probandai (II:2) ar metastātisku olnīcu vēzi neatradām. Šai pacientei, zinot nelabvēlīgo ģimenes anamnēzi, jau 50 gadu vecumā bija veikta profilaktiska dzemdes amputācija ar olnīcām. Taču neskatoties uz šo piesardzības pasākumu, tas nepasargāja viņu no saslimšanas ar metastātisku peritoneālu audzēju. Arī šī ģimene pieskaitāma paaugstināta riska grupai ar visām no tām izrietošajām sekām. Skrīningdiagnostikas programmā būtu iesaistāmas pacientes meita (III:4) un māsasmeita (III:1).



5. attēls. Ģimene (C470) ar trim olnīcu vēža gadījumiem bez BRCA1 gēna mutācijas probandai.

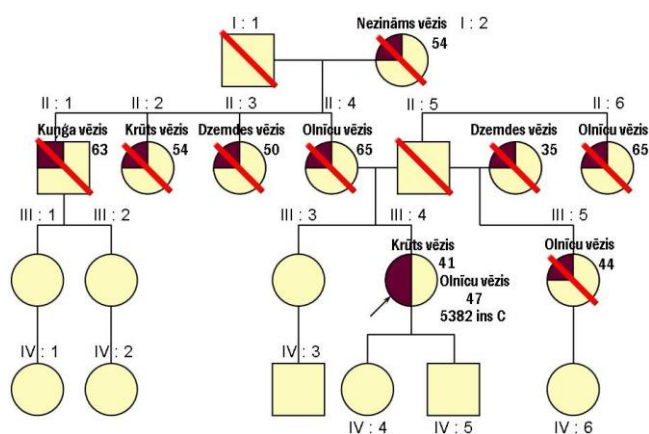
Ģimenē (C451) bija apzināti pavisam trīs krūts un olnīcu vēža gadījumi. (skat. 6. attēlu). Šai dzimtā vēža gadījumi konstatēti kā pa mātes, tā tēva līniju. Probandai (II:4) atradām 5382insC patoģenētiski būtisko BRCA1 gēna mutāciju. Ģenētiskā izmeklēšana būtu vēlama arī pacientes māšai, kā arī meitām pēc pilngadības sasniegšanas. Taču neatkarīgi no ģenētiskās

izmeklēšanas rezultātiem, minētās asinsradniecības būtu iesaistāmas skrīningdiagnostikas programmās jau no 25 gadu vecuma.



6. attēls. Ģimene (C451) ar diviem olnīcu un vienu krūts vēža gadījumu un BRCA1 gēna mutāciju probandei.

Vēl citā dzimtā (C9) apzināti pavisam seši krūts un olnīcu vēža gadījumi (skat. 7. attēlu). BRCA1 gēna mutāciju atradām 41 gadu vecai probandei (III:4) ar krūts un pēc sešiem gadiem sekojošu olnīcu vēzi. Vēža gadījumi šai dzimtā zināmi kā pa tēva, tā mātes līniju. Probandei mutāciju atradām krūts vēža ārstēšanas laikā, taču tā kā profilaktiska olnīcu ablācija netika veikta, tad pēc laika tur attīstījās ļaundabīgs audzējs. Vēl šajā ģimenē mutāciju noteikšana būtu rekomendējama probandes māšai (III:3), meitai (IV:4) un pusmāšas meitai (IV:6). Tāpat visas trīs minētās dzimtas sievietes būtu iekļaujamas skrīningdiagnostikas programmās neskatoties uz ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem.



7. attēls. Ģimene (C9) ar sešiem krūts un olnīcu vēža gadījumiem un BRCA1 gēna mutāciju probandei.

Diskusija

Saslimšanas vecums

Mūsu pētījumā apsektās pacientes ar ļaundabīgajiem audzējiem bija saslimušas vidēji agrākā vecumā (45,8±9,9 gados ar krūts un 48,4±9,9 gados ar olnīcu vēzi) nekā tas vērojams populācijā kopumā. Latvijā krūts un olnīcu vēža incidences maksimums ir 60- 74 gadus vecu sieviešu grupā²⁸. Tas atbilst arī citu autoru novērojumiem, kuri liecina, ka sievietes ar pārmantotu predispozīciju uz krūts vai olnīcu vēzi (pozitīva ģimenes vai personīgā anamnēze, BRCA1 gēna mutācijas), saslimst vidēji par 5- 15 gadiem agrāk, nekā tas vērojams sporādisku audzēju gadījumos^{29,30}.

Interesants likās novērojums, ka ar krūts vēzi pacientes saslima vidēji par 2,6 gadiem agrāk, nekā ar olnīcu vēzi. Tāpat vērojams atšķirīgs pacienšu īpatsvars krūts (72,7%) un olnīcu (56%) vēža pacienšu grupās, kas saslimušas līdz menopauzei (nosacīti līdz 50 gadu vecumam), kas arī norāda uz agrīnāku saslimšanu krūts vēža gadījumā. Savukārt, salīdzinot saslimšanas vecumus pacientēm ar un bez BRCA1 gēna mutācijām, konstatējām, ka mutāciju nesējas ar krūts vēzi saslima nedaudz agrāk (vidēji 40,2 ± 10,9 gados) nekā pacientes bez mutācijām (46,6 ± 9,7 gados). To, ka šī atšķirība nebija statistiski ticama varētu skaidrot gan ar nelielo novērojuma skaitu, gan lielo kopējo vecuma izkliedi (19 – 71 gadi). Olnīcu vēža grupā šādas saslimšanas vecuma atšķirības nenovērojām. Mutāciju nesējas saslima vidēji 47,6 ± 7,1 gadu vecumā, bet sievietes bez BRCA1 gēna mutācijām- 48,7 ± 10,6 gados.

Tas, ka hipotētiski predisponētās pacientes ar olnīcu vēzi saslimst nedaudz vēlāk kā ar krūts vēzi, ļauj mērķtiecīgāk plānot iespējamās profilakses pasākumus. Sievietēm ar krūts vēzi līdz 50 gadu vecumam, pozitīvu ģimenes anamnēzi, un, jo īpaši mutāciju nēsātājām, būtu jāpiedāvā olnīcu izoperēšana neatkarīgi no steroīdreceptoru atradnes audzēja audos. Šobrīd daudz populārākais medikamentozais olnīcu funkciju izslēgšanas veids var izrādīties neefektīvs, jo būtiska ir paša mērķa orgāna, šajā gadījumā, olnīcu ķirurģiska izņemšana.

Ķermeņa masas indekss

Liekā svara problēmas novērojām abās pētījuma grupās. Vidējais ķermeņa masas indekss pacientēm ar krūts vēzi bija 27,9 ± 5,6kg/m²; bet olnīcu vēža grupā- 27,8 ± 6,1 kg/m². Abās grupās tāpat bija vērojama tendence ĶMI palielināties līdz ar vecumu. Tiek lēsts, ka vismaz 25% gadījumu krūts vēža attīstība saistāma ar lieko svaru neatkarīgi no tā ģenēzes³¹. Novērots, ka

krūts vēža relatīvais risks pozitīvi korelē ar KMI^{32} . Tā pacientēm ar KMI no 25 līdz $29,9\text{kg/m}^2$ krūts vēža attīstības relatīvais risks (RR) ir 1,34, savukārt, ja KMI ir 30- $34,9\text{kg/m}^2$, tad RR ir 1,63, bet ja KMI ir lielāks par 40kg/m^2 , tad RR ir 2,12.

Līdzīgi secinājumi izriet arī no vērojumiem par liekā svara un olnīcu vēža iespējamības sakarībām. Ķermeņa masas indeksam palielinoties virs 25kg/m^2 ticami pieaug olnīcu vēža attīstības risks (OR=1,95; 95%CI 1,44- 2,64)³³.

Slimības stadija

Savā pētījumā būtiskas slimības sākotnējās izplatības atšķirības pacientēm ar un bez audzēju gadījumiem ģimenē nekonstatējām. Tas diemžēl norāda, ka pat šādās ģimenēs samērā niecīga uzmanība tiek pievērsta personīgai profilaksei (regulāra ārsta apmeklēšana un attiecīgo orgānu mērķtiecīga izmeklēšana). Literatūrā rodamas atsauces uz agrīnāk konstatētiem audzējiem ģimenēs ar jau zināmu ļaundabīgo audzēju anamnēzi, ko, autori saista ar ģimenes un sabiedrības paaugstinātu onkoloģisko modrību^{34,35}. Tas pamatā saistās ar mutiskas informācijas nodošanu no paaudzes paaudzē, kā arī pašu radinieču vai to ģimenes ārstu rūpēm par viņu veselību. Asinsradnieces, ņemot vērā nelabvēlīgo iedzimtību, pašas meklē iespēju uzsākt vai ar ģimenes ārsta rekomendācijām sāk izmeklēšanu (krūšu vai mazā iegurņa) krietni agrāk nekā to dara vispārējā populācijā. Līdz ar to, ja audzējs arī attīstās, tas tiek atklāts agrīni. Te varētu runāt par sabiedrības izglītošanu, par to, ka daži no ļaundabīgajiem audzējiem mēdz iedzimt, ka šī nelabvēlīgā iedzimtība ir jāatceras un par to jāinformē ģimenes ārsts, kam, savukārt, būtu jānosūta uz nepieciešamajiem papildus izmeklējumiem vēl pirms simptomu parādīšanās.

Audzēju histoloģiskie tipi

Mūsu pētījumā iekļautajām pacientēm ar krūts vēzi mutāciju nesējām (13,8% gadījumu) biežāk nekā pacientēm bez BRCA1 gēna mutācijām (2,8% gadījumu) konstatējām medulāru karcinomu. Līdzīgu sakritību novērojuši arī citi autori, kādēļ pacientēm ar medulāru karcinomu reproduktīvā vecumā rekomendē veikt gēna mutāciju pārbaudi^{36,37}. Mūsu pētījumā nebija nevienas pacientes ar *in situ* vadu vai daiviņu tipa audzējiem. Literatūrā rodamas ziņas, ka šādas morfoloģiskās atradnes gadījumā mutācijas BRCA gēnos atrod ļoti reti³⁸.

Pacientēm ar olnīcu vēzi neatkarīgi no BRCA1 gēna mutāciju esamības biežākais morfoloģiskais variants bija olnīcu cistadenokarcinoma (92% mutāciju nesējām un 77,1% pacientēm bez mutācijām). Citu histoloģisko tipu īpatsvars mutāciju nesēju grupā (8% gadījumu) un pacientēm bez mutācijām (19,3%) bija atšķirīgs, taču tas nebija statistiski ticami ($p>0,05$). Arī

citi autori dalās līdzīgos novērojumos. Pēc viņu datiem pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām olnīcu audzēji 94% gadījumu ir cistadenokarcinomas, kamēr sporādiska olnīcu vēža gadījumā šis morfoloģiskais tips konstatējams retāk ~60% gadījumu³⁹.

Audzēju seroloģiskie marķieri

Vairums audzēju seroloģisko marķieru kalpo slimības gaitas dinamiskai novērošanai un tikai retos gadījumos tiem var būt papildus diagnostiska nozīme slimības atklāšanai. Savas nepietiekamās jutības un specifiskuma dēļ arī CA125 kalpo galvenokārt jau pierādītas slimības monitorēšanai. Pastāv novērojumi, ka šī marķiera līmeņa pieaugums asinīs virs 65U/ml šķietami veselām sievietēm pirms menopauzes un agrīnā menopauzes vecumā korelē ar palielinātu olnīcu vēža iespējamību⁴⁰. Tas sasaucās arī ar mūsu novērojumu, ka agrīnāk saslimušajām un BRCA1 gēna mutāciju nēsātājām bija statistiski ticami augstāks CA125 līmenis serumā pirms specifiskās terapijas sākšanas.

Estrogēnu un progesterona receptori

Tas, ka steroīdreceptoru ekspresija audzēja audu paraugos korelē ar labāku kopējo prognozi un tai ir arī pozitīva paredzes vērtība attiecībā uz hormonterapijas efektivitāti, zināms jau sen. Mūsu pētījumā iegūtie dati par negatīvu hormonreceptoru atradni vairumam BRCA1 gēna mutāciju nesējām sasaucas ar citu autoru novērojumiem^{41,42}. Prognostiski nelabvēlīgi ir gan steroīdreceptoru negatīvie, gan BRCA1 gēna mutāciju inducētie audzēji. Iespējams, ka abi šie rādītāji ir savstarpēji neatkarīgi sliktas prognozes marķieri, taču to kombinācija visticamāk norāda uz ģenētiski predisponēto audzēju iespējami atšķirīgākiem patoģenēzes mehānismiem. Kaut gan BRCA1 gēna mutāciju nesējas mūsu pētījumā bija tikai 29 sievietes, taču receptoru atradnes atšķirība pacientēm ar un bez mutācijām bija statistiski ticama (ER $p=0,003$; PR $p=0,018$)(sk. 1. tabulu).

Ārstēšana

Latvijas Onkoloģijas centrā visas, tai skaitā arī mūsu pētījumā iekļautās pacientes saņēma konsilijā noteikto tipveida ārstēšanu, kas netika koriģēta ne saistībā ar pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzi un pat ne ar BRCA1 gēna mutāciju atradni. Krūts vēža pacientes vairumā (72%) gadījumu ārstēja ar operāciju un tai sekojošu ķīmijterapiju un apstarošanu. Olnīcu vēža terapijas pamatā bija operācija ar sekojošu ķīmijterapiju.

No pētījumā iekļautajām 317 pacientēm 17 bija gan krūts, gan olnīcu vēzis, septiņām no viņām tika atrasta arī BRCA1 gēna mutācija. Ņemot vērā medicīniskajā literatūrā atrodamās rekomendācijas, kuras ieteicamas augsta riska sievietēm, piecām pacientēm pēc saslimšanas ar krūts vēzi un BRCA1 mutācijas atklāšanas bija rekomendējama profilaktiska olnīcu ablācija, kas pēc literatūras datiem^{43,44,45,46,47} par 90% samazinātu olnīcu vēža attīstības risku. Tas nozīmē, ka šīs piecas pacientes no saslimšanas ar olnīcu vēzi, iespējams, varēja arī izvairīties. Divām mutāciju nesējām, kam vispirms bijis olnīcu un vēlāk attīstījies krūts vēzis, varēja rekomendēt, profilaktisku medikamentu (tamoksifēna) lietošanu, abpusēju mastektomiju vai iekļaušanos skrīningdiagnostikas programmās, kas pēc literatūras datiem^{48,49} vai nu novērstu saslimšanu ar krūts vēzi vai ļautu to atklāt agrīni. Mūsu gadījumā pacientēm tas netika piedāvāts. Abpusējs krūts vēzis bija 21 no 209 krūts vēža pacientēm, septiņām no tām atrastas mutācijas BRCA1 gēnā. Trijām sievietēm krūts vēzis bija vienlaicīgi abās krūtīs, turklāt divām konstatētas arī BRCA1 gēna mutācijas. Divas no mutāciju nesējām bija saslimušas 90.gadu beigās, viņām bija zināmas BRCA1 gēna mutācijas un iespējams vajadzēja koriģēt ārstēšanas plānu, ņemot vērā pasaules pieredzi, rekomendējot ķīmijprofilaksi, skrīningu vai profilaktisku ķirurģiju (olnīcu ablāciju un/vai profilaktisku mastektomiju), kas iespējams būtu ļāvuši izvairīties no audzēja attīstības otrajā krūtī^{50,51}. Trīs mutāciju nesējas ar krūts vēzi saslimušas 80. gadu beigās vai 90. gadu sākumā, kad BRCA gēni vēl nebija identificēti un līdz ar to nebija izstrādāti profilakses algoritmi. Iepriekš minētie piemēri norāda, ka šīm augsta riska pacientēm ārstēšanas plāna korekcija ir ļoti būtiska un acīmredzot jāturpina izglītojošais darbs stratēģisku lēmumu pieņemēju vidū. Tāpat vēža novēršanas vai agrīnas atklāšanas pasākumus mutāciju nesējām būtu nepieciešams iekļaut onkoloģisko pacienšu aprūpes standartos.

Ģimenes onkoloģiskā anamnēze

Lielākajai daļai mūsu pētījumā ietvertajām pacientēm- 137 (65,6%) krūts vēža un 81(75%) olnīcu vēža grupā bija pozitīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze. No asinsradiniekiem ar vēzi visbiežāk bija slimojušas mātes- 33% gadījumu krūts un 31,5% gadījumu olnīcu vēža pacientēm. Te derētu paskaidrot, ka datus par mātes slimību iegūt bija vieglāk nekā par citiem ģimenes locekļiem. Turklāt jāņem vērā, ka Latvijā ģimenes ir ar nelielu locekļu skaitu, kas būtiski apgrūtina datu interpretāciju. Tāpat problēmas radās arī ar I un II pakāpes radnieku slimību identifikāciju, jo vairumā gadījumu tās bija tikai mutiskas liecības, kas teorētiski varētu būt arī kļūdainas.

Mūsu apsekotajām krūts vēža pacientēm 66 (31,6%) gadījumos krūts un/vai olnīcu vēzis bija bijis kādai no pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecei un 15 gadījumos tika atrastas BRCA1 gēna mutācijas probandei. Pacientēm ar olnīcu vēzi pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzi konstatējām 40 (37%) gadījumos, no kuriem 17 tika atrastas BRCA1 gēna mutācijas probandei. Tas norāda, ka BRCA1 gēna testēšana pacientēm ar zināmu pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzi ir svarīgs papildus diagnostisks pasākums, ko vajadzētu iekļaut kompleksajā izmeklēšanas programmā un kas ļautu mērķtiecīgi atlasīt tās pacientes, kurām varētu būt nepieciešama īpaša terapijas plānošana vai tās korekcija.

Mūsu pētījumā to ģimeņu īpatsvars, kurās fiksēti vairāki kā divi krūts un/vai olnīcu vēža gadījumi nebija liels- 24 (11,5%) krūts un 17 (15,7%) olnīcu vēža pacienšu grupā. Iespējams, tas skaidrojams ar nelielo ģimenes locekļu skaitu ģimenē. Taču tas vēl jo vairāk liek tieši šīm ģimenēm pievērst īpašu uzmanību attiecībā gan uz mērķtiecīgu mutāciju meklēšanu, gan profilakses un ārstēšanas pasākumu izvēli. Mūsu pētījumā šādās ģimenēs 5 no 24 (20,8%) pacientēm ar krūts vēzi un 8 no 17 (47,0%) ar olnīcu vēzi tika atrastas BRCA1 gēna mutācijas, kas atbilst arī literatūrā rodamajām ziņām par biežāku BRCA1 gēna mutāciju atradni augsta riska ģimenēs^{52,53}.

Mūsu pētījumā vairāk bija vidēja riska ģimeņu (viens krūts un/vai olnīcu vēža gadījums). Krūts vēža grupā tādas bija 42 (20,1%), bet olnīcu vēža grupā- 23 (21,3%). Pēc dažādu autoru datiem BRCA1 gēna mutāciju testēšanas nepieciešamība šādu ģimeņu locekļiem joprojām ir diskusiju avots un vienota slēdziena šai jautājumā pagaidām nav^{54,55}. Mēs vidēja riska ģimenēs BRCA1 gēna mutācijas atradām 10 (23,8%) gadījumos krūts vēža un 9 (39,1%) gadījumos olnīcu vēža grupā. Tas atkal varētu norādīt uz mazā ģimenes locekļu skaita ietekmi uz pārmantojamības vērtēšanu. Vismaz vadoties no mūsu iegūtajiem rezultātiem BRCA1 gēnu testēšana būtu mērķtiecīga arī ģimenēs ar vidēji paaugstinātu krūts un /vai olnīcu vēža risku.

Interesanti bija tas, ka savā pētījumā BRCA1 gēna mutācijas atradām samērā daudzām pacientēm bez pozitīvas krūts un/vai olnīcu vēža ģimenes anamnēzes. Te varētu būt runa par tā saucamajiem sporādiskajiem gadījumiem, ja vien kā nopietns jāucējfaktors nedarbotos jau vairākkārtīgi pieminētais mazais locekļu skaits izmeklētajās ģimenēs. Sporādisku audzēju gadījumos BRCA1 gēna rutīnas testēšana netiek rekomendēta. Mūsu pētījuma galvenais iekļaušanas kritērijs bija pacienšu labticīga piekrišana veikt audzēja audu paraugu ģenētisko testēšanu. Tādēļ arī gadījumu skaits bez pozitīvas ģimenes anamnēzes bija salīdzinoši liels. Taču vērā ņemamu mutācijas biežumu konstatējām arī šais grupās – 14 no 143 (9,8%) krūts un 8 no 68 (11,8%) olnīcu vēža grupā. Literatūrā rodamas atsauces, ka sporādisku audzēju gadījumā

pierādītu BRCA1 gēna mutāciju īpatsvars svārstās no 3,5% Lielbritānijā^{56,57}, līdz 13% Izraēlā⁵⁸ un 13,5% Polijā⁵⁹. Augsto mutāciju īpatsvaru sporādisko audzēju pacientēm savā pētījumā varētu skaidrot dažādi. Pirmkārt, ziņas par ģimenes locekļu slimībām pamatoti var uzskatīt par nepilnīgām, jo daudzos gadījumos vai nu paciente pati nezināja savu radnieku slimības, vai arī šī informācija nebija pārbaudāma pēc Latvijas Vēža slimnieku reģistra datiem (piemēram, ārpus Latvijas dzīvojošs radnieks, mainīts uzvārds, vispār trūkst ziņu). Otrkārt, mūsu pētījuma galvenais iekļaušanas nosacījums bija piekrišana veikt ģenētisko testēšanu. Pieļaujam, ka vairums sieviešu ar šaubām par iespējamu pārmantojamību vai jau zināmiem vēža gadījumiem ģimenē (pat, ja tas nebija krūts un/vai olnīcu vēzis) labprātāk atsaucās iesaistei nekā sievietes, kurām iespējamā ģimeniskā predispozīcija dažādu iemeslu dēļ nerūpēja. Būtu pārdroši izteikt minējumu, ka Latvijā BRCA1 gēna mutācijas populācijā sastopamas biežāk kā citviet Eiropā, jo mūsu materiāls ir gana mazskaitlīgs, lai iegūtos rezultātus ekstrapolētu uz visu populāciju kopumā.

Pēc literatūras datiem krūts un olnīcu vēža sindroma gadījumā olnīcu vēzis ģimenes anamnēzē ir būtiskāks riska faktors par krūts vēzi^{60,61}. Krūts vēža slimnieču grupā novērojām, ka visbūtiskākā loma ģimenes anamnēzē ir tieši krūts vēzim. Savā pētījumā krūts vēzi ģimenes anamnēzē atradām piecas reizes biežāk nekā olnīcu vai olnīcu un/vai krūts vēzi. Olnīcu vēža grupā tik pārliecinošas atšķirības riska personu apzināšanā nekonstatējām. Šajās ģimenēs vienlīdz bieži atradām kā krūts, tā olnīcu vēzi.

Pārmantotas audzēju predispozīcijas gadījumos nākamo paaudžu asinsradinieki parasti saslimst agrākā vecumā nekā iepriekšējās paaudzēs^{62,63}. Arī mēs analizējām pacienšu un to asinsradnieku saslimšanas vecumus ar krūts un/vai olnīcu vēzi. Kaut statistiski ticamas korelācijas neieguvām, tomēr krūts vēža gadījumā pacientes vidēji saslima par astoņiem gadiem agrāk nekā to asinsradnieces, bet olnīcu vēža gadījumā vidēji par diviem gadiem agrāk.

Pacientes onkoloģiskā anamnēze

Pēc vairāku autoru novērojumiem pacientes ar BRCA gēna mutāciju biežāk slimo ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem^{64,65}. Līdzīgi novērojumi konstatēti arī pozitīvas ģimenes onkoloģiskās anamnēzes gadījumā⁶⁶. Arī mūsu pētījumā pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām bez krūts un olnīcu vēža iepriekš bijuši vai vēlāk attīstījušies arī citu lokalizāciju audzēji. Tomēr krūts vēža pacienšu grupā šādu parādību novērojām biežāk – pavisam 41 gadījumā no 209 (19,6%), kamēr olnīcu vēža gadījumā – 11 gadījumos no 108 (10,2%). Vairumā gadījumu otras lokalizācijas audzējs bija otras krūts vai olnīcu vēzis, kaut kopumā apzinājām pavisam astoņus dažādu lokalizāciju audzējus.

Starp krūts vēža pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem BRCA1 gēna mutācijas atradām 13 gadījumos no 29, kas kopumā sastādīja 44,8% no visām šī gēna mutāciju nesējām. Tādējādi krūts vēža slimniecei ar BRCA1 gēna mutāciju pēc mūsu aprēķiniem pastāv reāla vairāku audzēju attīstības iespējamība (OR=4,41; RR=3,33; $p=0,00023$). Starp olnīcu vēža pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem BRCA1 gēna mutācijas atradām 2 gadījumos no 25, kas kopumā sastādīja tikai 8% no visām šī gēna mutāciju nesējām. Olnīcu vēža gadījumā citu ļaundabīgu audzēju riska pieaugumu BRCA1 gēna mutāciju nēsātājām pārliecinoši nekonstatējām (OR=0,71; RR=0,77; $p=0,68$). Tiesa, pacienšu ar vairāku lokalizāciju audzējiem olnīcu vēža grupā bija ļoti maz.

Tāpat ievērojām, ka olnīcu un krūts vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem saslima agrāk nekā pacientes tikai ar vienas lokalizācijas audzējiem. Tā krūts vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju audzējiem saslima vidēji par 3,7 gadiem agrāk nekā pacientes ar vienu audzēju un šī atšķirība bija statistiski ticama ($p=0,031$). Olnīcu vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju audzējiem saslima vidēji par 4,2 gadiem agrāk, taču šī atšķirība nebija statistiski ticama ($p=0,18$). Tas liek secināt, ka, jo agrīnāk BRCA1 gēna mutācijas nesēja saslimusi ar krūts un/vai olnīcu vēzi, jo lielāka iespējamība sagaidīt arī citu ļaundabīgu audzēju attīstību.

BRCA1 gēna mutācijas

Šis ir vēsturiski pirmais pētījums Latvijā sadarbībā ar LU BMC, kurā noteiktas BRCA1 gēna mutācijas krūts un olnīcu vēža pacientēm, kā arī aplūkoti šo slimību klīniskie aspekti saistībā ar mutāciju atradni. Pētījuma sākuma posmā mutācijas meklējām visā BRCA1 gēnā, bet vēlāk, konstatējot divu izplatītāko mutāciju sastopamību vairāk nekā 80% gadījumos⁶⁷, ģenētiskā izmeklēšanu ierobežojām ar tikai izplatītāko mutāciju sijājošo atlasī. Pētījuma ietvaros BRCA1 gēna patoģenētiski būtiskas mutācijas atradām 54 no 317 krūts un olnīcu vēža slimniecēm. Abu slimnieču grupās kopumā atradām piecas no Latvijā konstatētām septiņām BRCA1 gēna patoģenētiski būtiskām mutācijām⁶⁸ (skat. 16. tabulu).

Mūsu pētītajā populācijā biežākā – BRCA1 gēna mutācija 5382insC samērā izplatīta ir vēl arī Krievijā, īpaši Sibīrijā un tās biežums pakāpeniski mazinās Eiropas virzienā/. Šī mutācija tāpat bieži sastopama arī daudzās Austrumeiropas un Centrāleiropas valstīs^{69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80}. Tiek lēsts, ka līdz mums šī mutācija iedzīvotāju migrācijas rezultātā iespējams nonākusi jau viduslaikos⁸¹. BRCA1 gēna mutācija 5382insC ir arī izplatītākā Aškenazi ebreju kopienā (tā saucamā *ciltstēva* mutācija)⁸². Gan krūts, gan olnīcu vēža pacientēm mūsu pētījumā to atradām vairāk nekā pusē gadījumu. Astonām (26,7%) no 30 BRCA1 gēna mutācijas 5382insC nesējām

krūts vai olnīcu vēzi atradām kā otro audzēja lokalizāciju, pie kam abas lokalizācijas bija vienlīdz bieži- četros gadījumos. Tātad 5382insC mutācijas gadījumā vienlīdz bieži var attīstīties kā krūts tā olnīcu vēzis. Līdzīga sakritība novērota arī citviet- Krievijā un Polijā^{83,84}. Mutāciju nesējas ar krūts vēzi saslimst apmēram 41 gada vecumā, bet ar olnīcu vēzi apmēram 46 gadu vecumā.

16. tabula.

BRCA1 gēna mutācijas pētījuma pacientēm

BRCA1 gēna mutācijas	Krūts vēža slimnieces		Olnīcu vēža slimnieces		Kopā	
	N	%	N	%	N	%
5382insC	16	55,2	14	56,0	30	55,5
4154delA	9	31,0	10	40,0	19	35,2
300T>G	2	6,9	1	4,0	3	5,5
185delAG	1	3,4			1	1,9
962del4	1	3,4			1	1,9
KOPĀ	29	100,0	25	100,0	54	100,0

Otra izplatītākā mutācija Latvijā^{85,86} un arī šajā pētījumā bija 4154delA, kuru konstatējām vienlīdz bieži gan krūts, gan olnīcu vēža pacientēm, pavisam 19 gadījumos. Pacientēm ar olnīcu vēzi tās īpatsvars bija lielāks (mūsu pētījumā- 40% gadījumu). BRCA1 gēna mutācija 4154delA bieži sastopama arī citās Austrumeiropas valstīs- Polijā, Krievijā, Baltkrievijā⁸⁷, kā arī citviet pasaulē – Somijā⁸⁸, Kanādā, ASV. Četrām (21,1%) no 19 sievietēm ar 4154delA mutācijām konstatējām krūts vēzi kā otro audzēja lokalizāciju. Līdzīgi kā pacientēm ar BRCA1 gēna 5382insC mutāciju arī 4154delA nesējām var attīstīties kā krūts, tā olnīcu vēzis, bet kā otrā lokalizācija – krūts vai otras krūts vēzis. Pacientēm ar 4154delA mutāciju biežāk konstatējām pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi- 13 gadījumos no 19 (68,4%), salīdzinot ar 5382insC, kur tā bija pozitīva 16 gadījumos no 30 (53,3%). Saslimšanas vecumi līdzīgi kā 5382insC mutācijas gadījumā: krūts vēzim apmēram 41 gads, bet olnīcu vēzim nedaudz vēlāk apmēram 49 gadi. Latvijā abu biežāko BRCA1 mutāciju inducētie audzēji var būt gan krūts, gan olnīcu vēzis, jo nepastāv būtiskas atšķirības abu mutāciju izsaukto audzēju proporcijās.

Trešā biežākā BRCA1 gēna mutācija bija 300T>G, ko atradām pavisam trīs gadījumos gan krūts, gan olnīcu vēža pacientēm. Latvijā tā sastopama retāk nekā citviet Austrumeiropā. Visbiežāk, visbiežāk 300T>G mutācija atrasta krūts un olnīcu vēža pacientēm Polijā, Ungārijā,

Čehijā un Vācijā. BRCA1 gēna mutāciju 300T>G atradām mūsu pētījuma visjaunākajai mutāciju nesējai- 22 gadus vecai krūts vēža pacientei. Tāpat šo mutāciju konstatējām krūts vēža pacientei, kurai kā otrā audzēja lokalizācija bija nieru vēzis, kas visu BRCA1 gēna mutāciju nesēju vidū bija vienīgais citas lokalizācijas (ne krūts un/vai olnīcu) vēža gadījums pie otrās lokalizācijas audzējiem. Nepieciešami tālākie ģenētiskie pētījumi, lai izvērtētu reālo šīs mutācijas izplatību Latvijā.

Tikai vienai krūts vēža pacientei atradām BRCA1 gēna 185delAG mutāciju. Viņai vēlāk attīstījās arī otras krūts ļaundabīgs audzējs. Šī ir no viduslaikiem nākusi Aškenāzī ebreju kopienas *ciltstēva* mutācija ⁸⁹.

No pētījumā iekļautajām pacientēm vienai krūts vēža slimniecei atradām BRCA1 gēna mutāciju 962del4 BRCA1. Pacientei vēlāk attīstījās arī olnīcu vēzis jau kā otrā audzēja lokalizācija. Arī šī mutācija sastopama citās valstīs- Austrijā ⁹⁰, Vācijā, ASV ⁹¹.

BRCA1 gēna mutācijas biežāk konstatējām tieši olnīcu vēža pacientēm- 25 pacientēm no 108 (23,1%). Krūts vēža pacientēm BRCA1 gēna mutācijas atradām 29 gadījumos no 209 (13,9%). Nepieciešami tālākie ģenētiskie pētījumi, kā arī lielāks tajos iesaistīto pacienšu skaits, lai objektīvāk varētu interpretēt iegūtos rezultātus. Ideālā variantā tā varētu būt BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju noteikšana visām krūts vēža pacientēm reproduktīvajā vecumā (līdz 50 gadu vecumam) un olnīcu vēža pacientēm līdz 60 gadu vecumam (BRCA1 nesējas ar olnīcu vēzi saslimst vēlāk nekā ar krūts vēzi) Latvijas Onkoloģijas centrā konkrētā gada ietvaros, jo LOC ik gadu ārstējas līdz 75% šo lokalizāciju audzēju slimnieču. Šiem pētījumiem nepieciešama pacienšu rakstiska piekrišana, kura ne vienmēr ir iegūstama, jo pats termins „savu audu nodošana ģenētiskai izmeklēšanai” rada neziņu, noliegumu un atteikšanos no izmeklējuma. Tomēr šajā virzienā pēdējos gados novērojamas pozitīvas izmaiņas, pateicoties ģimenes ārstu izglītošanai, informēšanai par ģenētiskās izmeklēšanas pozitīvajiem aspektiem (agrīna riska personu apzināšana, vēža attīstības riska mazināšana vai pat novēršana), kā arī visas sabiedrības informēšana par ģenētikas un molekulārās bioloģijas sasniegumiem.

Krūts un olnīcu vēža attīstības riska noteikšana

Pētījuma ietvaros, izmantojot ziņas par ģimenes un personīgo onkoloģisko anamnēzi, kā arī BRCA1 gēna izmeklēšanas rezultātus, ar statistikas metodēm noteicām krūts un olnīcu vēža attīstības risku pētījuma pacientēm. Ņemot vērā pētījuma pacienšu selektivitāti (krūts un olnīcu vēža slimnieces), šajā pētījumā nevarējām noteikt OR un RR krūts vēža attīstībai sievietēm, par pamatu ņemot tikai ģimenes onkoloģisko anamnēzi, jo mūsu pētījumā nebija veselas sievietes ar

pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi ģimenē. Konstatējām, ka gan krūts vēža, gan olnīcu vēža pacienšu grupās, sievietēm ar pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi to pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecēm un BRCA1 gēna mutāciju pašai pacientei pastāv reāls, statistiski ticams (krūts vēža pacientēm $p=0,012$; olnīcu vēža pacientēm $p=0,00008$) risks saslimt ar krūts vai olnīcu vēzi. Krūts vēža pacienšu grupā OR bija 2,71 (95%CI 1,14- 6,46) un RR attiecīgi 2,32 (95%CI 1,19- 4,52). Olnīcu vēža pacienšu grupā OR bija 6,27 (95%CI 2,15- 18,78) un RR bija 3,91 (95%CI 1,86- 8,22). Abās pacienšu grupās, ņemot vērā ģimenes anamnēzi, nozīmīgākais riska faktors, bez BRCA1 gēna mutācijas esamības, bija mātes slimošana ar krūts un/vai olnīcu vēzi. Tā krūts vēža pacienšu grupā, ja mātei bijis kāds no augšminētajiem audzējiem un pašai pacientei BRCA1 gēna mutācija, tad krūts un/vai olnīcu vēža attīstības iespējamība bija OR- 4,18 (95%CI 1,65- 10,58) un RR- 3,18 (95%CI 1,66- 6,08). Bet pie līdzīgiem nosacījumiem olnīcu vēža pacienšu grupā OR- 5,46 (95%CI 1,82- 16,71) un RR- 3,23 (95%CI 1,70- 6,13). Taču ģimenes anamnēze daudzos gadījumos ir nepilnīga, jo daudzi pacienšu asinsradnieki izklīduši vai nu bijušās PSRS teritorijā vai arī citviet pasaulē (II pasaules kara laikā). Tāpēc krūts un olnīcu vēža attīstības riska noteikšana BRCA1 gēna mutāciju nesējām, ņemot vērā ģimenes onkoloģisko anamnēzi, saistīta ar zināmu subjektivitāti. Nākotnē uz Latvijas Vēža reģistra slimnieku datu bāzes vai paralēli tai varētu veidot augsta vēža attīstības riska personu reģistru vai datu bāzi, kurā būtu iekļautas ne tikai iedzimta krūts un olnīcu vēža riska personas, bet arī iedzimta resnās zarnas vēža un citu ģenētiski predisponētu audzēju riska personas. Tas nākotnē atvieglotu dokumentālu anamnēstiskās informācijas pārbaudi un precizēšanu.

Dzīvildze

Mūs interesēja BRCA1 gēna mutāciju ietekme uz pacienšu dzīvildzi, kā arī personīgas vairāku ļaundabīgu audzēju esamības ietekme uz to.

Krūts vēža pacienšu grupā BRCA1 gēna mutāciju nesējām dzīvildzes rādītāji (vid. dzīvildze 148 mēn.; 95%CI 103- 193) bija sliktāki nekā pacientēm bez mutācijām šajā gēnā (vid. dzīvildze 183 mēn.; 95%CI 143- 223). Dzīvildzes noteikšanai par pamatu izmantojām tikai BRCA1 gēna mutācijas esamību vai tās neesamību, bet neņēmām vērā slimības stadiju vai TNM klasifikāciju. Sliktāka prognoze dzīvildzei BRCA1 gēna mutāciju nesējām minēta arī medicīniskajā periodikā ^{92,93,94,95}. Tātad BRCA1 gēna mutācijas esamība pacientei ir arī negatīvs dzīvildzes prognostiskais marķieris pašai slimniecei. Salīdzinot abu BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju izraisīto krūts audzēju pacienšu vidējās dzīvildzes, konstatējām, ka mutācija 5382insC

prognostiski ir nelabvēlīgāka (vid. dzīvildze 147 mēn.; 95%CI 91- 203) nekā 4154delA mutācija (vid. dzīvildze 178 mēn.; 95%CI 109- 247). BRCA1 gēna mutāciju 4154delA krūts vēža pacientei varētu uzskatīt par prognostiski salīdzinoši labvēlīgāku. Šī mutācija var būt par cēloni saslimšanai ar krūts vēzi, bet tā neietekmē slimības prognozi.

Olnīcu vēža pacienšu grupā novērojām pretējas tendences. Pacientēm bez mutācijām BRCA1 gēnā dzīvildzes rādītāji bija sliktāki (vid. dzīvildze 44 mēn.; 95%CI 37- 51) nekā pacientēm ar mutācijām šajā gēnā (vid. dzīvildze 67.mēn.; 95%CI 54- 84). Tātad mutācijas esamība šinī gadījumā ir viens no cēloņiem slimības attīstībai, bet neietekmē tās prognozi. BRCA1 gēna mutāciju izraisītajiem olnīcu audzējiem novērota labvēlīgāka slimības gaita, ko konstatējuši arī citi autori ⁹⁶. Salīdzinot abu izplatītāko mutāciju (4154delA un 5382insC) ietekmi uz dzīvildzi, konstatējām, ka tās ir praktiski vienādas- 61 mēn. (95%CI 47- 75) 5382insC mutācijas gadījumā un 64 mēn. (95%CI 43- 86) 4154delA gadījumā. Olnīcu vēža pacienšu grupā nevar pārliecinoši apgalvot, ka viena no izplatītākajām mutācijām ir prognostiski nelabvēlīgāka nekā otra. Arī šajā grupā vidējo dzīvildzi noteicām ņemot vērā tikai mutācijas esamību vai neesamību.

Salīdzinot krūts un olnīcu vēža pacienšu dzīvildzes rādītājus redzam, ka tie būtiski atšķiras (krūts vēža pacientēm tie ir 3- 4 reizes ilgāki). Krūts vēzi ievērojami biežāk konstatē agrīnās slimības stadijās nekā olnīcu vēzi, kad cerības uz sekmīgu tā ārstēšanu ir krietni lielākas, kā arī tas ir prognostiski labvēlīgāks. Abu lokalizāciju audzēju pacienšu dzīvildzi pamatā nosaka slimības stadija, kurā tie atklāti, jo tas izdarīts agrīnāk, jo labāki dzīvildzes rādītāji.

Pētījuma ietvaros analizējām dzīvildzi pacientēm ar vienu vai vairākiem ļaundabīgiem audzējiem. Abās pacienšu grupās dzīvildze bija ilgāka pacientēm tikai ar vienas lokalizācijas ļaundabīgiem audzējiem (krūts vēža grupā 173 mēneši, 95%CI 134- 212; olnīcu vēža grupā- 50 mēneši, 95%CI 44- 56). Pacientēm ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem tā bija ievērojami zemāka- olnīcu vēža grupā- 18 mēneši (95%CI 13- 24), un tikai nedaudz sliktāka krūts vēža grupā- 167 mēneši (95%CI 134- 200). Tā vēlreiz apstiprinot, ka olnīcu vēzis ir prognostiski nelabvēlīgāks, arī kā viens no vairāku lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem konkrētajam pacientam.

Secinājumi

1. Pacientēm ar pierādītām BRCA1 gēna mutācijām:
 - 1.1. un krūts vēzi, salīdzinot ar krūts vēža slimniecēm bez BRCA1 gēna mutācijām:

audzējs biežāk bija receptornegatīvs (ER- un/vai PR-) un tas biežāk bija medulāra karcinoma;
 - 1.2. un olnīcu vēzi, salīdzinot ar olnīcu vēža slimniecēm bez BRCA1 gēna mutācijām:

ticami augstāks bija sākotnējais audzēja seroloģiskā marķiera CA125 līmenis un ticami neatšķīrās morfoloģiskās audzēja formas;
 - 1.3. abās pētījuma slimnieču grupās konstatējam palielinātu KMI, kas varētu būt neatkarīgs vēža riska faktors.
2. Pacientēm ar pozitīvu onkoloģisko ģimenes anamnēzi:
 - 2.1. un krūts vēzi:

ticami biežāk atradām BRCA1 gēna mutācijas; mātei biežākais audzējs bija bijis krūts vēzis; probandes risks saslimt ar krūts vēzi bija ticami lielākais, ja ar šo slimību bija slimojusi viņas māte vai jebkura cita I un/vai II pakāpes asinsradiniece;
 - 2.2. un olnīcu vēzi:

ticami biežāk atradām BRCA1 gēna mutācijas; probandes risks saslimt ar olnīcu vēzi bija ticami lielākais, ja ar šo slimību bija slimojusi viņas māte vai jebkura cita I un/vai II pakāpes asinsradiniece.
3. Pacientēm ar dažādu lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem:
 - 3.1. un krūts vēzi, salīdzinot ar krūts vēža slimniecēm bez personīgas onkoloģiskas anamnēzes: ticami biežāk atrada BRCA1 gēna mutācijas; pārliecinoši biežāk otras lokalizācijas audzējs bija pretējās puses krūts vēzis; saslimšanas vecums ar pirmo audzēju bija ticami agrāks; dzīvildze būtiski neatšķīrās;
 - 3.2. un olnīcu vēzi, salīdzinot ar olnīcu vēža slimniecēm bez personīgas onkoloģiskas anamnēzes: BRCA1 gēna mutācijas atrada tikai 2 gadījumos no 25; biežākais otras lokalizācijas audzējs bija krūts vēzis; saslimšanas vecums ticami neatšķīrās; dzīvildze būtiski neatšķīrās.
4. No Latvijā apzinātām septiņām izplatītākām patoģenētiski būtiskajām BRCA1 gēna mutācijām:

- 4.1. pacientēm ar krūts vēzi: konstatējām piecas – 5382insC, 4154delA, 300T>G, 185delAG un 962del4; biežākā bija BRCA1 gēna mutācija 5382insC (16 gadījumos no pavisam 29).
- 4.2. pacientēm ar olnīcu vēzi: konstatējām trīs – 5382insC, 4154delA un 300T>G; biežākā bija BRCA1 gēna mutācija 5382insC (14 gadījumos no 25).
5. Pacientēm ar pierādītām BRCA1 gēna mutācijām
 - 5.1. un krūts vēzi: vidējais saslimšanas vecums bija agrāks (40.4 ± 10.9 gadi) salīdzinot ar pacientēm bez mutācijām (46.6 ± 9.7); vidējā dzīvildze bija īsāka (148 ± 23 mēneši) salīdzinot ar pacientēm bez mutācijām (183 ± 20 mēneši); vidējā dzīvildze pacientēm ar BRCA1 gēna 5382insC mutāciju bija īsāka (147 ± 29 mēneši) nekā pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju 4154delA (178 ± 35 mēneši), kaut arī kopu nelielā apjoma dēļ statistisku ticamību pierādīt neizdevās visos augšminētajos gadījumos;
 - 5.2. un olnīcu vēzi: vidējais saslimšanas vecums bija līdzīgs pacientēm ar un bez mutācijām; vidējā dzīvildze bija ticami garāka pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām (67 ± 7 mēneši) nekā pacientēm bez mutācijām (44 ± 4 mēneši); ticamas dzīvildzes atšķirības starp divu izplatītāko BRCA1 gēna mutāciju veidu nēsātājām nekonstatējām.
6. Praktiskās rekomendācijas:
 - 6.1. BRCA1 gēna mutāciju pārbaude būtu rekomendējama: pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi un pozitīvu ģimenes anamnēzi (krūts un/vai olnīcu vēzis mātei vai jebkurai citai I/II pakāpes asinsradniecei); pacientēm ar krūts vēzi un otras krūts vai olnīcu vēzi personīgā anamnēzē.
 - 6.2. Pacientēm ar krūts vēzi un BRCA1 gēna patoģenētiski būtiskām mutācijām, neatkarīgi no estrogēnu un progesterona receptoru atradnes rekomendējama olnīcu ķirurģiska ablācija un otras krūts profilaktiska mastektomija.
 - 6.3. Pacientēm ar olnīcu vēzi un BRCA1 gēna patoģenētiski būtiskām mutācijām var apsvērt jautājumu par iekļaušanu ķīmijprofilakses (tamoksifēna) un krūts vēža skrīningdiagnostikas programmās.
 - 6.4. Klīniski veselām pacientēm ar pierādītām patoģenētiski būtiskām BRCA1 gēna mutācijām ieteikt apsvērt jautājumu par profilaktisku olnīcu ķirurģisku ablāciju pēc bērnu radīšanas pabeigšanas, kā arī iesaistīt krūts vēža skrīningdiagnostikas programmās no agrāka vecuma, tā samazinot vai pat novēršot krūts un/vai olnīcu vēža attīstības risku.

Publikācijas par pētījuma tēmu

- Eglītis J., Vikmanis U., Stengrevics A., Siņicka O., Tihomirova L. Krūts un olnīcu vēža ģenētiskie riska faktori. Latvijas Universitātes raksti, Medicīna, 2007; 712: 124- 32.
- Sinicka O., Stengrevics A., Eglītis J., Smite D., Shomsteine Z., Tihomirova L. Ovarian cancer in Latvia is highly attributable to recurrent mutations in the BRCA1 gene. Acta Universitatis Latviensis, Biology, 2004; 676: 17- 25.
- Tihomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglītis J., Hodgson S., Stengrevics A. High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. Familial Cancer, 2004; 4: 77- 84.
- Eglītis J., Stengrevics A., Siņicka O. Krūts vēzi predisponējošie ģenētiskie sindromi. BRCA1 mutāciju noteikšana krūts vēža pacientēm Latvijā. Latvijas ķirurģijas žurnāls 2003; 3: 17- 23.

Ziņojumi par pētījuma tēmu

- IV. Baltijas onkologu kongresā (Tartu, Igaunijā, 2006.g. 25.-27.maijā).
Eglītis J., Sinicka O., Stengrevics A., Tihomirova L. The role of genetic factors for detection of breast and ovary cancer risk persons. The 4th Baltic Congress of Oncology, Tartu, Estonia, 25-27 May 2006, Programm and Abstracts book, p.98
- XIII. Eiropas vēža konferencē (Parīzē, Francijā, 2005.g. 30.oktobrī- 3.novembrī).
Eglītis J., Stengrevics A., Tihomirova L., Sinicka O. The role of genetic factors for detection of ovary cancer risk persons. The 13th ECCO, Paris, France, 30 October- 3 November 2005, Eur J Cancer Suppl 3(2): 166.
- IV. Eiropas krūts vēža konferencē (Hamburgā, Vācijā, 2004.g. 16.-20.martā).
Sinicka O., Stengrevics A., Smite D., Eglītis J., Tihomirova L. DNA diagnosis of hereditary breast and ovary cancer in Latvia. The 4th European breast cancer conference, Hamburg, Germany, 16-20 March 2004, Eur J Cancer Suppl 2(3): 103.

- XII. Eiropas vēža konferencē (Kopenhāgenā, Dānijā, 2003.g. 21.-25.septembrī).
Eglītis J., Tihomirova L., Sinicka O. High incidence of mutations in BRCA1 in breast and ovarian cancer patients in Latvia. The 12th ECCO, Copenhagen, Denmark, 21-25 September 2003, Eur J Cancer Suppl 1(5): S311.

- Tihomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglītis J., Stengrevics A. Characterization of BRCA1 gene mutation profile and frequencies in cancer patients and population of Latvia. BCLC and ICG-FBOC 14th General Meeting, Madrid, Spain, 2-4 June 2003, Abstracts book, p.90.

- III. Baltijas valstu ģenētiku kongresā (Viļņā, Lietuvā, 2002.g. 10.-12.oktobrī).
Tihomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglītis J., Stengrevics A. Genetic epidemiology of BRCA1 gene mutations in Latvia. The 3rd Genetical Congress of Baltic States, Vilnius, Lithuania, 10-12 October 2002, Programm and Abstracts book p.48.

- IV. Milānas krūts vēža konferencē (Milānā, Itālijā, 2002.g. 5.-7.jūnijā).
Sinicka O., Smite D., Stengrevics A., Eglītis J., Tihomirova L. Prevalence and spectrum of BRCA1 mutations in breast and ovarian cancer patients from Latvia. 4th Milan Breast Cancer conference, Milan, Italy, 5-7 June 2002, Abstracts book p.41

Darbā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Tā skaidrojums
BC	krūts vēzis
BRCA1	krūts vēža 1. gēns
BRCA2	krūts vēža 2. gēns
CA 125	vēža antigēns 125
ER	estrogēnu receptori
HAT	hormonus aizvietojoša terapija
ĶMI	ķermeņa masas indekss
M	mainīgā lieluma vidējā aritmētiskā vērtība
N	pacienšu skaits
OC	olnīcu vēzis
OKL	orālie pretapaugļošanās līdzekļi
OR	izredžu attiecība
p	būtiskuma līmenis, varbūtība, p vērtība
PR	progesteronu receptori
RR	Relatīvais risks
r	korelācijas koeficients
SED	divu mainīgo lielumu vidējo aritmētisko vērtību starpības standartkļūda
SD	mainīgā lieluma standartnovirze
t	Stjudenta t kritērija skaitliskā vērtība
TVU	transvagināla ultraskaņas izmeklēšana
χ^2	Hī kvadrāta tests

-
- ¹ Starptautiskā Pretvēža Savienība (UICC), 2006., www.uicc.org
- ² Ibid
- ³ Bray, F., R. Sankila, et al. (2002). "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995." *Eur J Cancer* **38**(1): 99-166.
- ⁴ Latvian Cancer Registry, 2003,2004.
- ⁵ Ibid
- ⁶ Boyd, R. and S.C. Rubin. (1997). "Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications." *Gynecol Oncol* **64**: 196-204.
- ⁷ Pharoah, P.D.P., E.D. Nicholas, et al. (1997). "Family history and the risk of breast cancer: a systemic review and meta-analysis." *Int J Cancer* **71**: 800-9.
- ⁸ Metlin, C., I. Croghan, et al.(1990)." The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer". *Am J Epidemiol* **131**:973-83.
- ⁹ Adami, H.O., J. Hansen, et al. (1980). „Famiality in breast cancer: a case control study in a Swedish population." *Brit J Cancer* **42**: 71-7.
- ¹⁰ Byrne, C., L.A. Brinton, et al. (1991). " Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk." *Epidemiology* **2**: 276-284.
- ¹¹ Satin, R.W., G.L. Rubin, et al. (1985). "Family history and the risk of breast cancer." *JAMA* **253**: 1908-13.
- ¹² Andriev, N., S.W. Duffy, et al. (1995). "Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer; a combined analysis of six case-control studies." *Brit J Cancer* **72**: 744-51.
- ¹³ Кампова-Полєважа, Е.В. and S.S. Cistjakovs (2006). Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Москва, RU, ГЭОТАР-Медиа: 246-256.
- ¹⁴ Amos, C.I., G.L. Shaw, et al. (1992). "Age at onset for familial epitheloid ovarian cancer." *JAMA* **268**: 1896-9.
- ¹⁵ Nguyen, H.N., H.E. Awerette, et al. (1994). "Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention." *Cancer* **74**: 545-55.
- ¹⁶ Gregg, S., B.A. Ponder, et al. (1991). "Establishment of a European Registry for familial ovarian cancer." *Eur J Cancer* **27**: 113-5.
- ¹⁷ Domchek, S.M. and B.L. Weber (2006). "Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *Oncogene* **25**: 5825-31.
- ¹⁸ Narod, S.A. (2006). "Modifiers of risk of hereditary breast cancer." *Oncogene* **25**: 5832-6.
- ¹⁹ King, M.C., J.H. Marks, et al. (2003). "Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2." *Science* **302**: 643-6.
- ²⁰ Risch, H.A., J.R. McLaughlin, et al. (2001). "Prevalence and penetrance of germ line BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer." *Am J Hum Genet* **68**: 700-10.
- ²¹ Ford, D., D.F. Easton, et al. (1998)." Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families." *Am J Hum Genet* **62**: 676-89.
- ²² Csokay, B., L.Tihomirova, et al. (1999). "Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia." *Mutation in Brief* # 258. Online.**14**(1):92.
- ²³ Tikhomirova, L., O.Sinicka, et al. (2005)."High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia." *Familial Cancer* **4**: 77-84.
- ²⁴ Sinicka, O., L. Tihomirova, et al. (2005). "Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in the population of Latvia." Academic dissertation, Biomedical Research and Study Centre University of Latvia.
- ²⁵ Altman, D.G. (1991). Practical statistics for medical research. London, UK, Chapman & Hall.
- ²⁶ Altman, D.G. (2000). Statistics with confidence. London, UK, BMJ.
- ²⁷ Teibe, U. and U. Berķis (2001). Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem. Rīga, LV, AML/RSU.
- ²⁸ Latvian Cancer Registry, 2001-2004
- ²⁹ Claus, E., N. Risch, et al.(1994).„Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction." *Cancer* **73**: 643-51.

- ³⁰ Struewing, J.P., P. Hartage, et al.(1997). "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews." N Engl J Med **336**: 1401-8.
- ³¹ IARC Handbook's of Cancer Prevention, 2002
- ³² McTiernan, A. (2003). "Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified?" Oncologist **8**: 326-34.
- ³³ Pan, S.Y., K.C. Johnson, et al. (2004). "Association of obesity and cancer risk in Canada." Am J Epid **159**: 259-68.
- ³⁴ Gomes, A.L., M.D. Guimaraes, et al. (1995). "A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil." Epidemiology **24**: 292-9.
- ³⁵ Pharoah, P.D.P., E.D. Nicholas, et al. (1997). "Family history and the risk of breast cancer: a systemic review and meta-analysis." Int J Cancer **71**: 800-9.
- ³⁶ Eisinger, F., J. Jacquemier, et al.(1998). "Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited." Cancer Research **58**(8): 1588-1592.
- ³⁷ Lakhani, S.R., J Jacquemier, et al. (1998). „Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations." J Nat Cancer Inst **90**(15): 1138-45.
- ³⁸ Breast Cancer Linkage Consortium.(1997). "Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases." Lancet **349**: 1505-10.
- ³⁹ Berchuk, A., K.A. Heron, et al. (1998). "Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer." Clin Cancer Research **4**: 2433-7.
- ⁴⁰ Eltabbakh, G.H., J.L. Belinson, et al. (1997). "Serum CA-125 measurements >65U/ml: clinical value." J Reprod Med **42**: 617-24.
- ⁴¹ Lakhani, S.R., M.J. Van De Vijver, et al. (2002). "The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2." J Clin Oncol **20**: 2310-8.
- ⁴² Lakhani, S.R., J.S. Reis-Filho, et al. (2005). „Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype." Clin Cancer Res **11**: 5175-80.
- ⁴³ Rebbeck, T.R., A.M. Levin, et al. (1999). "Reduction in breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers." J Nat Cancer Inst **91**: 1475-9.
- ⁴⁴ Kauf, N.D., J.M. Satagopan, et al. (2002). „Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation." N Engl J Med **346**: 1609-15.
- ⁴⁵ Eisen, A., J. Lubinski, et al. (2005). „Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study." J Clin Oncol **23**: 7491-6.
- ⁴⁶ Narod, S.A. (2006). "Modifiers of risk of hereditary breast cancer." Oncogene **25**: 5832-6.
- ⁴⁷ Domchek, S.M. and B.L. Weber (2006). "Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." Oncogene **25**: 5825-31.
- ⁴⁸ Ibid
- ⁴⁹ Narod, S.A. (2006). "Modifiers of risk of hereditary breast cancer." Oncogene **25**: 5832-6.
- ⁵⁰ Domchek, S.M. and B.L. Weber (2006). "Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." Oncogene **25**: 5825-31.
- ⁵¹ Narod, S.A. (2006). "Modifiers of risk of hereditary breast cancer." Oncogene **25**: 5832-6.
- ⁵² Struewing, J.P., R.E. Tarone, et al. (1996). "BRCA1 mutations in young women with breast cancer." Lancet **347**: 1493-9.
- ⁵³ Struewing, J.P., P. Hartage, et al.(1997). "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews." N Engl J Med **336**: 1401-8.
- ⁵⁴ Struewing, J.P., R.E. Tarone, et al. (1996). "BRCA1 mutations in young women with breast cancer." Lancet **347**: 1493-9.
- ⁵⁵ Malone, K.E., J.R. Daling, et al. (1980). "BRCA1 mutation and breast cancer in the general population. Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first degree family history." JAMA **279**: 922-9.
- ⁵⁶ Peto, J., N. Collins , et al.(1999). "Prevalence of BRCA1 BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer." J Nat Cancer Inst **91**: 943-9.
- ⁵⁷ Ellis, D., J. Greenman, et al. (2000). "Low prevalence of germline BRCA1 mutations in early onset breast cancer without a family history." J Med Genet **37**: 792-4.
- ⁵⁸ Fitzgerald, J.P., D.J. MacDonald, et al. (1996). "BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer." N Engl J Med **334**: 143-9.
- ⁵⁹ Menkiszak, J., J. Gronwald, et al. (2003). „Hereditary ovarian cancer in Poland." Int J Cancer **106**: 942-5.
- ⁶⁰ Gregg, S., B.A. Ponder, et al. (1991). "Establishment of a European Registry for familial ovarian cancer." Eur J Cancer **27**: 113-5.

- ⁶¹ Antoniou, A., P.D. Pharoah, et al. (2003). "Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies." Am J Hum Genet **72**: 117-30.
- ⁶² Gregg, S., B.A. Ponder, et al. (1991). "Establishment of a European Registry for familial ovarian cancer." Eur J Cancer **27**: 113-5.
- ⁶³ Pharoah, P.D.P., E.D. Nicholas, et al. (1997). "Family history and the risk of breast cancer: a systemic review and meta-analysis." Int J Cancer **71**: 800-9.
- ⁶⁴ Risch, H.A., J.R. McLaughlin, et al. (2001). "Prevalence and penetrance of germ line BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer." Am J Hum Genet **68**: 700-10.
- ⁶⁵ Antoniou, A., P.D. Pharoah, et al. (2003). "Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies." Am J Hum Genet **72**: 117-30.
- ⁶⁶ Narod, S.A. (2002). "Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer." Nat Rev Cancer **2**: 113-23.
- ⁶⁷ Tikhomirova, L., O.Sinicka, et al. (2005). "High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia." Familial Cancer **4**: 77-84.
- ⁶⁸ Sinicka, O., L. Tihomirova, et al. (2005). "Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in the population of Latvia." Academic dissertation, Biomedical Research and Study Centre University of Latvia.
- ⁶⁹ Szabo, C.I. and M.C. King. (1997). "Population genetics of BRCA1 and BRCA2." Am J Hum Genet **60**: 1013-20.
- ⁷⁰ Ramus, S.J., Z. Kote-Jarai, et al. (1997). "Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast and breast-ovarian cancer." Am J Hum Genet **60**: 1242-6.
- ⁷¹ Csokay, B., L.Tihomirova, et al. (1999). "Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia." Mutation in Brief # 258. Online.**14**(1):92.
- ⁷² Gorski, B., T. Byrski, et al. (2000). "BRCA1 founder mutations in Poland." Am J Hum Genet **66**: 1963-8.
- ⁷³ Van Der Looij, M., C. Szabo, et al. (2000). "Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutation among breast and ovarian cancer patients in Hungary." Int J Cancer **86**: 737-40.
- ⁷⁴ Meindl, A. (2002). "German consortium for hereditary breast and ovarian cancer: comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population." Int J Cancer **97**: 472-80.
- ⁷⁵ Tereschenko, I.V., V.M. Basham, et al. (2002). "BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer." Hum Mutat **19**: 184-8.
- ⁷⁶ Loginova, A.N., N.I. Pospekhova, et al. (2003). "Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families." Bull Exp Biol Med **136**: 276-8.
- ⁷⁷ Foretova, L., E. Machackova, et al. (2004). "BRCA1 and BRCA2 mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic." Hum Mutat **23**(4): 397-8.
- ⁷⁸ Sinicka, O., A. Stengrevics, et al. (2004). "Ovarian cancer in Latvia is highly attributable to recurrent mutations in the BRCA1 gene." Acta Univer Latv **676**: 17-25.
- ⁷⁹ Tikhomirova, L., O.Sinicka, et al. (2005). "High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia." Familial Cancer **4**: 77-84.
- ⁸⁰ Камрова-Полевая, Е.В. and S.S. Cistjakovs (2006). Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Москва, RU, ГЭОТАР-Медиа: 246-256.
- ⁸¹ Szabo, C.I. and M.C. King. (1997). "Population genetics of BRCA1 and BRCA2." Am J Hum Genet **60**: 1013-20.
- ⁸² Tonin, P., B. Weber, et al. (1996). "Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families." Nat Med **2**: 1179-83.
- ⁸³ Gayther, S.A., P. Harrington, et al. (1997). "Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia." Am J Hum Genet **60**: 1239-42.
- ⁸⁴ Gorski, B., T. Byrski, et al. (2000). "BRCA1 founder mutations in Poland." Am J Hum Genet **66**: 1963-8.
- ⁸⁵ Sinicka, O., A. Stengrevics, et al. (2004). "Ovarian cancer in Latvia is highly attributable to recurrent mutations in the BRCA1 gene." Acta Univer Latv **676**: 17-25.
- ⁸⁶ Tikhomirova, L., O.Sinicka, et al. (2005). "High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia." Familial Cancer **4**: 77-84.
- ⁸⁷ Oszurek, O., B. Gorski, et al. (2001). "Founder mutations in the BRCA1 gene in west Belarussian breast-ovarian cancer families." Clin Genet **60**: 470-1.
- ⁸⁸ Sarantaus, L., P. Vahteristo, et al. (2001). "BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients." Eur J Hum Gen **9**: 424-430.

-
- ⁸⁹ Tonin, P., B. Weber, et al. (1996). "Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families." Nat Med **2**:1179-83.
- ⁹⁰ Wagner, T.M., R.A. Moslinger, et al. (1998). "BRCA1-related breast cancer in Austrian breast and ovarian cancer families: specific BRCA1 mutations and pathological characteristics." Int J Cancer **77**(3): 354-60.
- ⁹¹ Janezic, S.A., A. Ziogas, et al. (1999). "Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases." Hum Mol Genet **8**(5): 889-97.
- ⁹² Marcus, J.N., D.L. Page, et al. (1997). "BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes." Cancer **80**: 543-56.
- ⁹³ Stoppa-Lyonnet, D., Y. Ansquer, et al. (2000). "Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations." J Clin Oncol **18**: 4053-9.
- ⁹⁴ Phillips, K.A. (2000). "Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers." J Clin Oncol **18**: 107-12.
- ⁹⁵ Moller, P., A. Borg, et al. (2001). "The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series." Eur J Cancer **37**: 1027-32.
- ⁹⁶ Rubin, S.C., I. Benjamin, et al. (1996). "Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germline mutations of BRCA1." N Engl J Med **335**: 1413-6.