



LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Jānis Eglītis

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

Promocijas darbs medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai
onkoloģijas specialitātē

Rīga, 2007. gads



Darbs tapis ar ESF (European Social Foundation) atbalstu



Promocijas darbs izstrādāts:

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

Promocijas darba vadītāji:

Profesors, Dr. habil.med. **Uldis Vikmanis**
Dr.med. **Aivars Stengrevics**

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

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

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.

Pateicības

Šī darba tapšana nebūtu iedomājama bez manu zinātnisko vadītāju un padomdevēju ciešas un nesavtīgas līdzdalības. Tādēļ kā pirmajiem es vēlos pateikties saviem darba vadītājiem Dr.habil.med. Uldim Vikmanim un Dr.med. Aivaram Stengrevicam. Īpašu paldies vēlos paust savai allaž pretimnākošai padomdevējai Dr.biol. Laimai Tihomirovai un viņas vadītās LU Biomedicīnas pētījuma centra laboratorijas meitenēm. Tāpat šī darba izstrāde nebūtu iedomājama bez manas ģimenes un tuvinieku sapratnes un atbalsta. Vēlos pateikties profesoram Uldim Teibem par palīdzību statistikas datu apstrādē, profesorei Renātei Ligerei un Dr.habil.med. Dacei Baltiņai par vērtīgajiem padomiem darba noformēšanā. Īpašu pateicību esmu parādā saviem recenzentiem– profesoram Indriķim Muižniekam, Dr.habil.med. Jurim Bērziņam un Dr.med. Dagnijai Lejai, par ieguldīto darbu, laiku un vērtīgajiem aizrādījumiem un būtiskiem papildinājumiem. Visbeidzot, vēlos pateikties Dr.biol. Guntai Strazdai, Dr.biol. Līgai Plakanei un Ingrīdai Kalviņai par nenogurstošu un nesavtīgu darbu kārtojot un palīdzot noformēt nebeidzamās atskaites un citus dokumentus. Visbeidzot esmu bezgala pateicīgs saviem kolēģiem un slimnīcas vadībai par sapratni un atbalstu darba izstrādes un rakstīšanas gaitā.

Darbā lietotie saīsinājumi

Medicīnā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Tā skaidrojums angļiski	Tā skaidrojums latviski
BC	breast cancer	krūts vēzis
BRCA1	breast cancer gene 1	krūts vēža 1. gēns
BRCA2	breast cancer gene 2	krūts vēža 2. gēns
CA 125	cancer antigen 125	vēža antigēns 125
ER	estrogen receptors	estrogēnu receptori
HAT	HAT hormone replacement therapy	hormonus aizvietojoša terapija
ŪMI	BMI body/mass index	ķermeņa masas indekss
OC	ovarian cancer	olnīcu vēzis
OKL	OCR oral contraceptive recipe	orālie pretapaugļošanās līdzekļi
PR	progesterone receptors	progesteronu receptori
TVU	transvaginal ultrasound examination	transvagināla ultraskaņas izmeklēšana

Matemātikā un statistikā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Tā skaidrojums latviski
M	mainīgā lieluma vidējā aritmētiskā vērtība
N	pacienšu skaits
OR	izredžu attiecība
p	būtiskuma līmenis (varbūtība, ka ir spēkā nulles hipotēze)
RR	Relatīvais risks
r	korelācijas koeficients
SD	mainīgā lieluma standartnovirze
SED	divu mainīgo lielumu vidējo aritmētisko vērtību starpības standartkļūda
SEM	mainīgā lieluma vidējā aritmētiskā vērtības standartkļūda
t	Stjūdenta t kritērija skaitliskā vērtība
χ^2	Hī kvadrāta tests

Tabulation and explanation in English

N	TITLES IN ENGLISH	Page
1.	The cancer risk in cases of BRCA1 gene mutations	20
2.	The prevalence of founder BRCA1 gene mutations in Eastern Europe	25
3.	The staging of breast cancer and findings of BRCA1 gene mutations	54
4.	The staging of breast cancer and family breast and/or ovarian cancer history	54
5.	The tumour morphology and detection of BRCA1 gene mutations	55
6.	Estrogen receptors and BRCA1 gene mutations in breast cancer patients	55
7.	Progesterone receptors and BRCA1 gene mutations in breast cancer patients	56
8.	The blood groups and findings of BRCA1 gene mutation in breast cancer patients	57
9.	The methods applied for treatment of breast cancer patients	57
10.	Spectrum of BRCA1 gene mutations for breast cancer patients	58
11.	Age structure of breast cancer patients with and without BRCA1 gene mutations, and in cases of more frequent mutations	59
12.	The most frequent family cancers	60
13.	The findings of BRCA1 gene mutations in cases of breast and/or ovarian cancer in 1., 2. degree relatives	61
14.	The family history of breast and/or ovarian cancer and findings of BRCA1 gene mutations in this patients	61
15.	The family history of breast or ovarian or else both cancers and findings of BRCA1 gene mutations in this patients	62
16.	The mean age of patients and blood relatives	62
17.	Different malignancies of breast cancer patients	63
18.	Several localization of malignant tumours in breast cancer patients and detection of BRCA1 gene mutation	64
19.	Age of patients with breast cancer or several cancers	64
20.	The mean survival for patients with one or more localization of malignancies	65
21.	The characterization of mutations carriers in the whole BRCA1 gene examination group	66
22.	The characterization of mutations carriers in the more frequent BRCA1 gene mutation examination group	67
23.	Breast and/or ovarian cancer in mother- BRCA1 gene mutation in patient	68
24.	Breast and/or ovarian cancer in sister- BRCA1 gene mutation in patient	69
25.	Breast and/or ovarian cancer in aunt- BRCA1 gene mutation in patient	69
26.	Breast and/or ovarian cancer in grandmother- BRCA1 gene mutation in patient	69
27.	The possibility of breast cancer in a women with family history of breast and/or ovarian cancer and mutation in BRCA1 gene	70
28.	The mean survival in months in different breast cancer patient groups	71
29.	The staging of ovarian cancer and findings of BRCA1 gene mutations	74
30.	The tumour morphology and detection of BRCA1 gene mutations	74
31.	Tumour marker CA125 level in blood for patients with or without mutations in BRCA1 gene	75
32.	The blood groups and findings of BRCA1 gene mutation in ovarian cancer patients	76
33.	Spectrum of BRCA1 gene mutations for ovarian cancer patients	76
34.	Age structure of ovarian cancer patients with and without BRCA1 gene mutations, and in cases of more frequent mutations	77

35.	The most frequent family cancers	78
36.	The findings of BRCA1 gene mutations in cases of breast and/or ovarian cancer in 1., 2. degree relatives	78
37.	The family history of breast and/or ovarian cancer and findings of BRCA1 gene mutations in this patients	79
38.	The family history of breast or ovarian or else both cancer and findings of BRCA1 gene mutations in this patients	80
39.	The mean age of patients and blood relatives	80
40.	Different malignancies of ovarian cancer patients	82
41.	Several localization of malignant tumours in ovarian cancer patients and detection of BRCA1 gene mutation	82
42.	Age of patients with ovarian cancer or several cancers	83
43.	The mean survival for patients with one or more localization of malignancies	83
44.	The characterization of mutations carriers in the whole BRCA1 gene examination group	84
45.	The characterization of mutations carriers in the more frequent BRCA1 gene mutation examination group	85
46.	Breast and/or ovarian cancer in mother- BRCA1 gene mutation in patient	86
47.	Breast and/or ovarian cancer in sister- BRCA1 gene mutation in patient	86
48.	Breast and/or ovarian cancer in aunt- BRCA1 gene mutation in patient	86
49.	Breast and/or ovarian cancer in grandmother- BRCA1 gene mutation in patient	87
50.	The possibility of ovarian cancer in a women with family history of breast and/or ovarian cancer and mutation in BRCA1 gene	87
51.	The mean survival in months in different ovarian cancer patient groups	88
52.	Spectrum of BRCA1 gene mutations for studies patients	101

Figures and explanation in English

N	TITLES IN ENGLISH	Page
1.	Cumulative incidence of breast cancer in an offspring of a first degree relative with breast cancer	17
2.	Possibility of development of breast cancer in an offspring of two 1. degree relatives, aged 40- 49 with breast cancer	18
3.	Cumulative risks of breast and ovarian cancer in BRCA genes mutation carriers	21
4.	Prevalence of deleterious BRCA1 gene mutations in Latvia female population	42
5.	The age structure of breast cancer patients	52
6.	The values of BMI of breast cancer patients	53
7.	The relationship of the age of breast cancer patients and BMI	53
8.	The 5382insC mutation of exon 20 in the BRCA1 gene identified by heteroduplex analysis	58
9.	Detection of the 5382insC mutation by direct sequencing on the ABI PRISM 3100 automatic DNA analyser	59
10.	Comparison of the survival of breast cancer patients with and without BRCA1 gene mutations	71
11.	The age structure of ovarian cancer patients	72
12.	The values of BMI of ovarian cancer patients	73
13.	The relationship of the age of ovarian cancer patients and BMI	73
14.	Relationship between the ovarian cancer patients age and the age of affection of relatives	81
15.	Comparison of the survival of ovarian cancer patients with and without BRCA1 gene mutations	89
16.	A breast cancer family with 4 breast cancer cases and a deleterious BRCA1 gene mutation	90
17.	A breast cancer family with 4 breast cancer cases	91
18.	A ovarian cancer family with 3 ovarian cancer cases	91
19.	A breast and ovarian cancer family with 3 cancer cases and the BRCA1 gene mutation	92
20.	A breast and ovarian cancer family with 6 cancer cases and the BRCA1 gene mutation	93

Anotācija

Latvijā krūts vēzis ieņem pirmo vietu onkoloģisko slimību vidū sievietēm – aptuveni 1000 saslimšanas gadījumu gadā. Pēdējos 10 gados Latvijā saslimstība pieaugusi par vairāk nekā 15%. Olnīcu vēzis ar aptuveni 300 saslimšanas gadījumiem gadā ieņem IV- V vietu ginekoloģisko ļaundabīgo audzēju vidū un III- IV vietu mirstībā no ginekoloģiskajiem ļaundabīgajiem audzējiem – 180 nāves gadījumu gadā.

Būtiski svarīga ir krūts un olnīcu vēža augsta riska populācijas apzināšana un savlaicīga tās novērošana, kontrolēšana. Agrīna šādu slimnieču atklāšana dotu daudz labākus ārstēšanas rezultātus vai pat pilnīgu novērstu saslimšanu ar krūts un olnīcu vēzi. Pēc literatūras datiem, 10-15% krūts un olnīcu vēža gadījumu šī slimība, iespējams, ir autosomāli dominanti pārmantota, un saistīta ar ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža sindromu, kura cēlonis visbiežāk ir patogēna mutācija BRCA1 un BRCA2 gēnā. Darbā sīkāk aplūkosim šo slimnieču grupu un mēģināsim atrast kopīgo un atšķirīgo ar iedzīvotāju kopumu, kā arī analizēsime iespējas kā mazināt vai varbūt pat novērst risku saslimt ar iepriekšminētiem ļaundabīgiem audzējiem.

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.

Materiāls

Pētījumā iekļāvām 317 krūts un olnīcu vēža slimnieces, kas no 1998. līdz 2004. gadam bija ārstējušās Latvijas Onkoloģijas centrā. Viņām noteicām BRCA1 gēna mutācijas, izmantojot perifēriskās venozās asinis, kā arī veicām slimības vēstures analīzi, anketēšanu un dzimtas ciltskoka zīmēšanu.

Rezultāti un 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 neatšķirās morfoloģiskās audzēja formas;
 - 1.3. abās pētījuma slimnieču grupās konstatējām 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 asinsradniece;
- 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 asinsradniece.
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 nēsātājiem 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.

Abstract

Breast cancer is the leading site of women oncological diseases - with about 1000 new cases a year in Latvia. The growth of breast cancer cases is more than 15% during last 10 years in Latvia. Ovarian cancer with about 300 cases a year is the IV- V site in the spectrum of female malignant tumours and the III- IV site of cancer death – with about 180 death cases a year.

The timely recognition, observation and monitoring of the high risk population as well the early identification of these patients is essential for better results of treatment. According the information, available in medical literature, about 10- 15% of the breast and ovarian cancer probably, is connected with autosomal dominant inheritance, with family's breast and ovarian cancer syndrome, the reason of which frequently is the pathogenic mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. In this study we will describe more detailed this group of patients and compare it with general population, as well as describe the oportunities to reduce, may be even prevent the cancer.

Aim of the study

To study the impact of BRCA1 gene mutations, and positive family or personal oncological history on the development and clinical course of breast or ovarian cancer.

Objectives of research

1. To compare the clinical course and morphological features of breast and ovarian cancer in patients with or without BRCA1 gene mutations.
2. To detect the impact of positive family history on development of breast or ovarian cancer.
3. To analyze the incidence of BRCA1 gene mutation among breast and ovarian cancer patients with positive previous cancer history.
4. To determine the spectrum of pathogenetically significant BRCA1 gene mutations among patients with proven breast or ovarian cancer.
5. To assess the course of the disease among breast and ovarian cancer patients according to the status of BRCA1 gene mutations.
6. To develop practical recommendations for BRCA1 gene testing and prophylactic measures for patients with breast or ovular cancer.

Material

317 voluntary breast and ovarian cancer patients were included in this study which were treated in Latvian Oncology centre (1998- 2004). For each patient the BRCA1 gene mutations were detected as well performed the case history, questionnaire and the genealogical tree analysis.

Conclusions

1. In patients with proven BRCA1 gene mutations:
 - 1.1 and breast cancer, comparing to breast cancer patients without BRCA1 gene mutations, the tumor itself more frequently was medullar carcinoma and receptor negative (ER- and/or PR-) one.
 - 1.2 and ovarian cancer, comparing to ovarian cancer patients without BRCA1 gene mutations the basic level of CA125 was significantly higher although the there were no significant differences in morphological subtypes.
 - 1.3 Elevated BMI was observed in both groups and thus could be attributed to independent cancer risk factor.
2. In patients with positive family history:

- 2.1 and breast cancer the overall incidence of BRCA1 gene mutations was significantly higher. The most common cancer among proband's mothers was breast cancer. The risk of breast cancer development was significantly higher in patients whose mothers or any other I or II degree relatives have had this particular cancer.
- 2.2 And ovarian cancer the overall incidence of BRCA1 gene mutations was significantly higher. The risk of ovarian cancer development was significantly higher in patients whose mothers or any other I or II degree relatives have had this particular cancer.
3. In patients with multiple malignancies:
 - 3.1. and breast cancer, the incidence of BRCA1 gene mutations was significantly higher than in patients without any other cancer; significantly more frequently were found BRCA1 gene mutations; the most common secondary malignancy after primary breast cancer was contralateral breast cancer; the onset of the first malignancy occurred significantly earlier than in patients without any other cancer; the overall survival did not differ significantly.
 - 3.2. and ovarian cancer; BRCA1 gene mutations were found only in two cases out of 25; the most common secondary malignancy after ovarian cancer was breast cancer; the age at onset of the first malignancy did not differ significantly among patients with or without personal cancer history; the overall survival did not differ significantly.
4. Out of altogether seven clinically significant BRCA1 gene mutations recognized in Latvia we founded:
 - 4.1. Five in breast cancer patients (5382insC, 4154delA, 300T>G, 185delAG and 962del14); the most common was 538insC (16 cases out of 29);
 - 4.2. Three in ovarian cancer patients (538insC, 4154delA and 300T>G); the most common was 538insC (14 cases out of 25).
5. In patients with proven BRCA1 gene mutations:
 - 5.1. and breast cancer: the median age of disease onset was insignificantly younger (40.4 ± 10.9 years) than in patients without mutations (46.6 ± 9.7 years); the overall survival was insignificantly shorter (148 ± 23 months) than in patients without mutations (183 ± 20 months); the overall survival of patients with 5382insC mutation was insignificantly shorter (147 ± 29 months) than in patients with 415delA mutation (178 ± 35 months).
 - 5.2. and ovarian cancer: the median age of disease onset did not differ among patients with and without BRCA1 gene mutations; the overall survival was significantly longer in patients with BRCA1 gene mutations (67 ± 7 months) in comparison with patients without mutations (44 ± 4 months); there was no significant survival difference among patients with two most common BRCA1 gene mutations.
6. Practical recommendations:
 - 6.1. BRCA1 gene testing should be recommended in patients with breast/ovarian cancer and positive family history (breast and/or ovarian cancer diagnosed in patients mother or any other I/II degree relative) and patients with already proven breast or ovarian cancer in personal history.
 - 6.2. Patients with breast cancer and proven BRCA1 gene mutations should undergo surgical ovarian ablation and contralateral mastectomy irrespective of steroid receptor status.
 - 6.3. Patients with ovarian cancer and proven clinically significant BRCA1 gene mutations should be included in chemopreventive trials with tamoxifen and breast cancer screening program.
 - 6.4. Clinically healthy patients with proven significant BRCA1 gene mutations should be highly recommended to perform ovarian ablation after childbearing as well as be included in breast cancer screening program at an earlier age.

Satura rādītājs

Problēmas aktualitāte	13
Ievads.....	13
Literatūras apskats.....	16
Krūts un olnīcu vēža ģenētiskie riska modifikatori.....	29
Krūts un olnīcu vēža neģenētiskie riska modifikatori.....	32
Darba mērķis.....	46
Darba uzdevumi.....	46
Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes.....	46
Materiāls un metodes	47
Pētījuma tips un ētikas komisijas atļauja.....	47
Pētījuma populācija.....	47
Slimību vēstures.....	48
Pacienšu anketēšana.....	49
Ciltskoks.....	49
Mutāciju noteikšana.....	49
Datu apstrādes statistiskās metodes.....	50
Rezultāti	52
<i>Krūts vēža pacientes</i>	52
Vispārīgs pacienšu raksturojums.....	52
Ģimenes onkoloģiskā anamnēze.....	59
Pacientes onkoloģiskā anamnēze.....	63
Visa BRCA1 gēna izmeklēšana.....	65
BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju skrīnings.....	66
Krūts vēža attīstības riska noteikšana.....	68
Dzīvildze.....	70
<i>Olnīcu vēža pacientes</i>	72
Vispārīgs pacienšu raksturojums.....	72
Ģimenes onkoloģiskā anamnēze.....	77
Pacientes onkoloģiskā anamnēze.....	81
Visa BRCA1 gēna izmeklēšana.....	83
BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju skrīnings.....	84
Olnīcu vēža attīstības riska noteikšana.....	86
Dzīvildze.....	88
Ciltskoki.....	90
Diskusija	94
Saslimšanas vecums.....	94
Ķermeņa masas indekss.....	94
Slimības stadija.....	95
Audzēju histoloģiskie tipi.....	95
Prognostiskie un diagnostiskie marķieri.....	96
Ārstēšana.....	97
Ģimenes onkoloģiskā anamnēze.....	98

Pacientes onkoloģiskā anamnēze.....	100
BRCA1 gēna mutācijas	101
Krūts un olnīcu vēža attīstības riska noteikšana.....	104
Dzīvildze.....	105
<i>Secinājumi</i>	107
<i>Publikācijas par pētījuma tēmu</i>	109
<i>Ziņojumi par pētījuma tēmu</i>	110
<i>Vēres</i>	111

Problēmas aktualitāte

levads

Krūts vēzis ir biežākā onkoloģiskā saslimšana sievietēm pasaulē, kas sastāda 23% no visu jaunatklāto vēža gadījumu skaita sievietēm, vai 10% no visām onkoloģiskajām saslimšanām (Starptautiskā Pretvēža Savienība (UICC), 2006). Pasaulē gada laikā ar krūts vēzi saslimst ~ 1,1 miljoni sieviešu (UICC, 2006). Katru gadu pasaulē no krūts vēža mirst vairāk kā 410000 sieviešu, kas sastāda 10% no visiem onkoloģiskajiem nāves gadījumiem sievietēm vai 1,6% no visiem nāves iemesliem sievietēm (UICC, 2006). Eiropas Savienības valstīs krūts vēzis ir galvenais nāves iemesls sievietēm ekonomiski aktīvajā vecumā (35- 64 gadu vecuma grupā) (Bray, Sankila et al., 2002). Tai pašā laikā pasaulē ir vairāk kā 4,4 miljoni sieviešu, kas slimojušas ar krūts vēzi 5 gadus un ilgāk (UICC, 2006). Tas liecina par labiem dzīvildzes rādītājiem agrīni diagnosticētiem un ārstētiem audzējiem. I stadijas gadījumā 5 gadu dzīvildze sasniedz 96,3%, savukārt, III stadijas gadījumā 45,5- 58,7% (Carter, Allen et al., 1989). Visā Rietumu pasaulē, tai skaitā arī Latvijā, saslimstība ar krūts vēzi pieaug. Saslimšanas iespējamības maksimums vērojams novecojot, maksimumu sasniedzot 8. gadu desmitā- 300/100000 pretstatā 10/100000 sievietēm līdz 30 gadu vecumam (Jemal, Murray et al., 2003). Latvijā krūts vēzis turpina ieņemt pirmo vietu onkoloģisko saslimšanu spektrā sievietēm – ar aptuveni 1000 saslimšanas gadījumu gadā (74,8- 84,0/100000 sieviešu) (Latvian Cancer Registry, 2003,2004). Pēdējos 10 gados Latvijā konstatēts krūts vēža saslimstības pieaugums par vairāk nekā 15% (852 gadījumi 1996.g.; 980 gadījumi 2005.g.) (Latvian Cancer Registry, 1996,2005). Mirstība no krūts vēža mūsu valstī ir augsta – apmēram 450 gadījumu/gadā (33,8-37,1/100000 sieviešu) (Latvian Cancer Registry, 2003,2004), kam cēlonis ir liels ielaisto saslimšanas gadījumu skaits. Tā III- IV saslimšanas stadijas īpatsvars saglabājas praktiski nemainīgs pēdējos 5 gados, tas ir 1/3 daļa visu jaunatklāto gadījumu (35.2%- 2001.gadā; 33.3%- 2005) (Latvian Cancer Registry, 2001,2005). Līdz ar to likumsakarīga mirstības palielināšanās, kas pēdējos 10 gados palielinājusies par 8% (404 gadījumi/gadā- 1996.gadā; 438 gadījumi/gadā- 2005.gadā) (Latvian Cancer Registry, 1996,2005). Salīdzinājumā ar attīstītajām Rietumvalstīm saslimstība ar krūts vēzi Latvijā ir ievērojami zemāka, tā piemēram 2003.gadā Somijā bija 84,3/100000 (WAS- world age standart), bet Latvijā tikai 43,7/100000(WAS). Savukārt, mirstības rādītāji ir līdzīgi (Somijā 2003.gadā- 14,8/100000(WAS), Latvijā 2003.gadā- 17,8/100000(WAS)- pie gandrīz 2 reizes zemākas

saslimstības, kas faktiski norāda ielaisto gadījumu slikto prognozi (Finnish Cancer Registry, 2003; Latvian Cancer Registry, 2003). Neapmierinoši arī 5 gadu dzīvildzes rādītāji Latvijā, tā piemēram 1983.gadā Latvijā- 65,9%, Somijā- 75%; 1993.gadā Latvijā- 62.5%, Somijā- 82%, 2000.gadā Latvijā- 63,7%, Somijā- 88% (Latvian Cancer Registry, 1983,1993,2000; Finnish Cancer Registry, 1983, 1993, 2000). Latvijā dzīvildzes rādītāji pēdējos 20 gadus nav būtiski mainījušies neskatoties uz diagnostisko un ārstniecisko tehnoloģiju attīstību, plašo ķīmijterapijas preparātu pielietojumu un to evolūciju. Līdz ar to aktuāls ir agrīnas diagnostikas jautājums, kas tieši ietekmē slimības prognozi un cerības uz pilnīgu izārstēšanos. Attīstītajās rietumu valstīs preinvazīva (in situ) un I stadijas īpatsvars ir 78- 82% no visiem krūts vēža gadījumiem (Azavedo, 2006). Tātad būtisks ir skrīninga jautājums, kas ļautu agrīni diagnosticēt krūts vēzi vispārējās populācijas sievietēm Latvijā. Rietumvalstu pieredze liecina par mamogrāfiskā skrīninga efektivitāti noteiktās sieviešu vecumu grupās, kas ļauj mirstību no krūts vēža samazināt līdz pat 30% (Tabar, Fagerberg et al., 1992; Shapiro, 1997). Ieviešot mamogrāfisko skrīningu ievērojami palielinās preinvazīvo (in situ) un agrīni diagnosticētu audzēju skaits, taču būtiska ir populācijas atsaucība šai programmai, kam būtu jābūt lielākai par 70% (Fletcher, Black et al., 1993). Latvijā pašreiz nav organizēta mamogrāfiskā skrīninga. Mamogrāfiskais skrīnings efektīvs ir vispārējā populācijā, pie kam mērķa populācija parasti ir sievietes vecumā no 50- 69 gadiem. Saistībā ar krūts vēzi bez vispārējās populācijas minama arī augsta riska populācija, kura saistīta ar vairākiem iedzimtiem ģenētiskiem sindromiem (piemēram, BRCA1 un BRCA2 gēna mutāciju nesējas), kā arī sievietes, kurām ģimenes anamnēzē ir krūts un/vai olnīcu vēzis. Šai pacienšu grupai vispārējās populācijas skrīninga metodika ir mazefektīva, jo saslimšana parādās ievērojami agrāk - premenopauzālajā vecumā.

Turpretim olnīcu vēzis ar aptuveni 300 saslimšanas gadījumiem gadā (22,8- 24,0/100000 sievietes) (Latvian Cancer Registry, 2003,2004) ieņem IV- V vietu sieviešu ļaundabīgo audzēju spektrā un III- IV vietu mirstības struktūrā no ļaundabīgajiem audzējiem sievietēm – ar 180 nāves gadījumu/gadā (13,4- 16,6/100000 sievietes) (Latvian Cancer Registry, 2003,2004). Olnīcu vēža saslimstības biežuma maksimums novērojams pēc 70 gadu vecuma (15/100000 iedz. 40- 44g.v.; 57/100000 iedz. 70- 74g.v.) (Yancik, Ries et al., 1986). Atšķirībā no krūts vēža olnīcu vēža saslimstības rādītāji Latvijā praktiski ir nemainīgi pēdējos 10 gados (288 gadījumu- 1993.gadā, 284 gadījumu- 2004.gadā)(Latvian Cancer Registry, 1993,2004). Bet olnīcu vēža ielaisto gadījumu īpatsvars ievērojami lielāks (III- IV stadijas slimnieces pēdējos 5 gados hronoloģiski

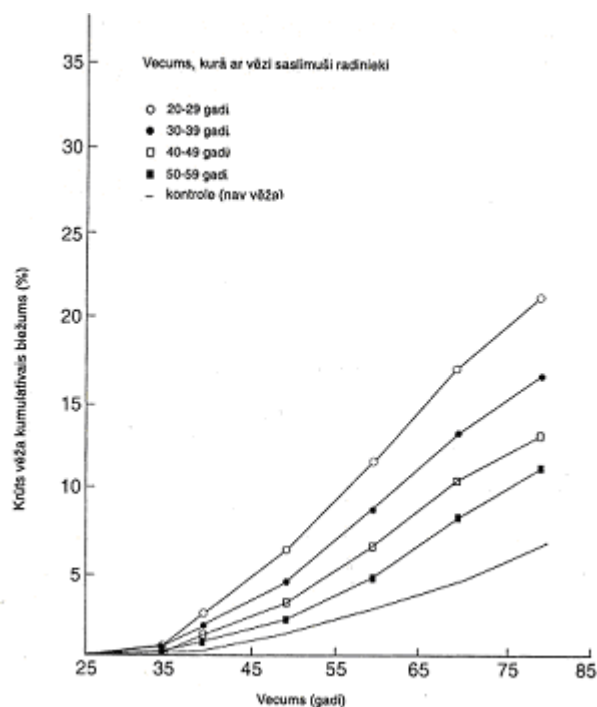
69- 63%- vērojama neliela tendence samazināties ielaisto gadījumu skaitam) nekā pie citiem ļaundabīgiem audzējiem, kas skaidrojams ar slimības asimptomātisko gaitu tās agrīnās stadijās, kurās atšķirībā no krūts vēža nav nekādas atradnes (Latvian Cancer Registry, 2000- 2005). Visbiežāk šīs pacientes pēc palīdzības griežas sakarā ar vēdera apjoma palielināšanos, kas liecina par ascītu vēdera dobumā un slimības plašu (difūzi peritoneālu) izplatību tajā. Olnīcu vēža gadījumā samērā efektīva ir ķīmijterapija, kas ļauj būtiski pagarināt dzīvildzi (Jemal, Murray et al., 2003). Atšķirībā no krūts vēža olnīcu vēža gadījumā nav efektīvas skrīninga metodes, kas ļautu agrīni diagnosticēt olnīcu vēzi vai izdalīt olnīcu vēža riska grupas sievietes. Pašreizējās olnīcu vēža pamatdiagnostikas metodes kā: transvagināla ultraskaņas izmeklēšana (TVU) un CA125 audzēja marķiera noteikšana asins serumā nav pietiekami specifiskas un jūtīgas, lai izmantotu vispārējās populācijas skrīningam (Jacobs, 1994). Līdzīgi kā krūts vēža gadījumā, arī olnīcu vēža gadījumā ir sieviešu grupa (10- 15%), kurai ir pārmantota jeb iedzimta predispozīcija olnīcu vēža attīstībai, šīm sievietēm raksturīga ievērojami agrīnāka saslimšana nekā vispārējā populācijā (Boyd, Rubin, et al., 1997).

Būtiska ir krūts un olnīcu vēža augsta riska populācijas apzināšana un laicīga tās novērošana, kontrolēšana. Agrīna šādu slimnieču atklāšana dotu ievērojami labākus ārstēšanas rezultātus vai pat pilnīgu novērstu saslimšanu ar krūts un olnīcu vēzi. Pēc literatūrā pieejamajiem avotiem, 10-15% krūts un olnīcu vēža pacienšu šī saslimšana, iespējams, saistās ar autosomāli dominantu slimības pārmantojamību, kas pamatā saistīta ar ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža sindromu, kura cēlonis visbiežāk ir patogēna mutācija BRCA1 un BRCA2 gēnā. Darbā aplūkosim sīkāk šo slimnieču grupu un mēģināsim atrast kopīgo un atšķirīgo ar vispārējo populāciju, kā arī aplūkot iespējas mazināt vai vispār novērst risku saslimt ar augšminētajiem ļaundabīgajiem audzējiem.

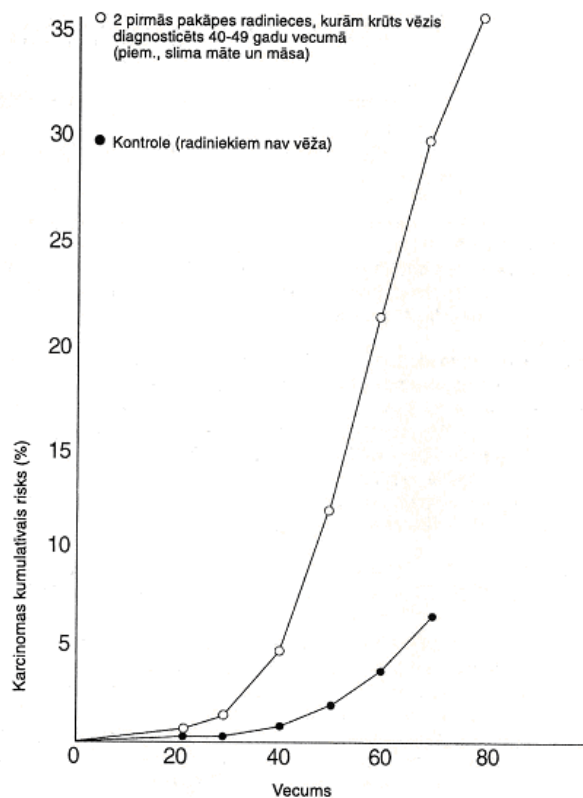
Literatūras apskats

Jau 1866.gadā medicīniskajā periodikā aprakstīta ģimene ar daudziem krūts vēža saslimšanas gadījumiem (Broca, 1866). Šajā ģimenē 4 paaudzēs tika konstatēti 10 nāves gadījumi no krūts vēža, radot aizdomas par vēža pārmantojamību atsevišķās ģimenēs. Nākamais pamatotais ziņojums par krūts vēža pārmantojamību parādās 1948. gadā, kurā konstatēts, ka krūts vēzis dažās ģimenēs tiek pārmantots (Penrose, McKenzie et al., 1948). Iespējamo ģenētisko saikni ar krūts vēža attīstību apstiprināja arī pētījumi par dvīņiem (Petrakis, 1977; Bishop, Gardner et al., 1980): identiskiem dvīņiem krūts vēža attīstības risks ir vairāk kā divas reizes lielāks nekā neidentiskiem dvīņiem (0.28 pret 0.12). Tālākos pētījumos novēroja palielinātu krūts vēža saslimšanas risku krūts vēža pacienšu asinsradniecēm, turklāt šis risks palielinājās, jo agrāk bija saslimusi sieviete, ja tas bija skāris vairākas radnieces, kā arī ja vēzis bija skāris abas krūtis (Pharoah, Nicholas et al., 1997; Mettlin et al., 1990; Adami, Hansen et al., 1980; Byrne, Brinton et al., 1991; Satin, Rubin et al., 1985; Andrieu, Duffy et al., 1995; Kampova-Polevaja and Cistjakovs 2006). Krūts vēža attīstības relatīvais risks (RR) sievietei, ja ar krūts vēzi slimojusi asinsradniece, ir no 0,9- 3,6, vidēji 1,9 (CI 1,7- 2,0), bet tas būtiski mainās, ja šī asinsradniece saslimusi līdz 45 gadu vecumam (RR- 2,2), vai pēc 45gadiem (RR- 1,6) (McPherson, Vessey et al., 1987; Pharoah, Nicholas et al., 1997). Ja ar krūts vēzi slimojusi pirmās pakāpes asinsradniece, tad RR krūts vēža attīstībai konkrētai sievietei svārstās no 1,2 līdz 8,8, vidēji tas ir 2,1 (CI 2,0- 2,2) (Anderson, Easton et al., 1992; Calle, Martin et al., 1993; Gomes, Gulmaraes et al., 1995; Pharoah, Nicholas et al., 1997). Arī šeit spēkā ir sakarība- jo agrāk saslimst asinsradniece, jo lielāks RR konkrētai sievietei saslimt ar krūts vēzi. Krūts vēža attīstības RR meitai, ja tās māte slimojusi ar krūts vēzi, svārstās no 1,3 līdz 8,2, vidēji 2,0 (CI 1,8- 2,1) (Parazzini, LaVecchia et al., 1992; Calle, Martin et al., 1993; Slattery and Kerber, 1993; Colditz, Willett et al., 1993; Pharoah, Nicholas et al., 1997;) un jo māte agrīnāk saslimusi ar krūts vēzi, jo meitai lielāks risks iegūt šo slimību (Andrieu, Clavel et al., 1993; Pharoah, Nicholas et al., 1997;). Daudzos pētījumos analizēts krūts vēža attīstības RR sievietei, ja ar krūts vēzi slimojusi tās māsa. Tas svārstās no 2 līdz 3, vidēji RR ir 2,3 (CI 2,1- 2,4), bet lielākajā daļā no šiem pētījumiem nav konstatēta sakarība agrīnam saslimšanas vecumam un lielākai iespējai saslimt ar krūts vēzi mātai (Chen, Sellers et al., 1994; Pharoah, Nicholas et al., 1997;), tikai dažos no šiem pētījumiem šī sakarība ir spēkā (Byrne, Brinton et al., 1991; Ottman, Pille et al., 1986). Vairākos

pētījumos analizēts krūts vēža attīstības RR mātei, ja ar krūts vēzi slimojusi tās meita; tas svārstās no 0,3 līdz 5,6 dažādos pētījumos, bet vidēji ir 1,8 (CI 1,6- 2,0), tātad ir jēga noteikt BRCA gēna mutāciju mātei, īpaši ja meita saslimusi ar krūts vēzi agrīnā vecumā (Peto, Easton et al., 1996; Pharoah, Nicholas et al., 1997; Penrose, McKenzie et al., 1948). Tikai vienā pētījumā novērota sakarība starp agrīnu meitas saslimšanu ar krūts vēzi un līdz ar to arī lielāku risku saslimt arī mātei (Peto, Easton et al., 1996). Sevišķi liels krūts vēža attīstības RR konstatēts pētījumos, kuros tas analizēts, ja ar krūts vēzi slimojušas 2 pirmās pakāpes asinsradnieces. Tas svārstās no 2,5 līdz 13,6, bet vidēji ir 3,6 (CI 2,5- 5,0)(Colditz, Willett et al., 1993; Satin, Rubin et al., 1985; Pharoah, Nicholas et al., 1997). Krūts vēža attīstības iespēja sievietei, ja ar šo slimību slimojusi kāda otrās pakāpes asinsradniece ir tikai nedaudz lielāka kā vispārējā populācijā. RR vidēji ir 1,5(CI 1,4- 1,6), bet atsevišķos pētījumos tas svārstās no 1,2 līdz 1,9 (Satin, Rubin et al., 1985; Teare, Wallace et al., 1994; Pharoah, Nicholas et al., 1997), kas ir ievērojami zemāks nekā gadījumos, ja slimojusi kāda pirmās pakāpes radniece. Daudz precīzāks vecuma- specifiskais krūts vēža attīstības risks sievietēm ar vienu vai divām asinsradniecēm , kas saslimušas ar krūts vēzi, tika noteikts izmantojot *CASH* (Cancer and Steroid Hormone Study) pētījuma rezultātus, kurus var izmantot individuāla krūts vēža riska noteikšanai (skat.1.,2. att.)(Claus, Risch et al., 1994 and 1991).



1. attēls. Krūts vēža attīstības kumulatīvais risks, ja ar to slimojusi pirmās pakāpes asinsradniece (Claus et al., 1994.)



2. attēls. Krūts vēža attīstības iespējamība sievietei, kuras 2 pirmās pakāpes radnieces ar krūts vēzi saslimušas 40- 49 gadu vecumā (Claus et al., 1994.)

Tātad krūts vēzim ģimenes anamnēzē ir būtiska loma šīs saslimšanas riska personu apzināšanā, īpaši, ja asinsradniece ar krūts vēzi saslimusi agrīni (līdz menopauzei).

Arī olnīcu vēža gadījumā analizēts asinsradnieku risks saslimt ar olnīcu vēzi. Ja ar olnīcu vēzi slimojusi viena otrās pakāpes asinsradniece, tad RR saslimt ar olnīcu vēzi ir 2,9 (risks dzīves laikā saslimt ar šo audzēju~ 4,6%), ja viena pirmās pakāpes asinsradniece, tad RR ir 3,1 līdz 3,6 (risks dzīves laikā saslimt ar šo audzēju~ 5,0- 5,7%). Tomēr RR ir stipri atšķirīgs atkarībā no tā, kurš no pirmās pakāpes radniekiem ir slimojis (ja mātai bijis olnīcu vēzis, tad māsām RR ir 3,8, bet ja meitai bijis olnīcu vēzis, tad mātes RR ir 6). Ja slimojuši divi vai trīs asinsradnieki, tad RR ir 4,6 (risks saslimt dzīves laikā~ 7,2%). Taču RR ir ievērojami lielāks iedzimta olnīcu vēža sindroma gadījumā, kur tas svārstās no 25 līdz 30, bet iespēja dzīves laikā saslimt ar šo slimību ir 40% (Amos, Shaw et al., 1992; Nguyen, Averette et al., 1994).

Ģimenes olnīcu vēža sindromam raksturīga agrīna saslimšana (vidēji 49 gadu vecumā pretstatā ģimenēm bez olnīcu vēža, kur vidējais saslimšanas vecums ir 60 gadi), visbiežāk ir abpusēji

olnīcu audzēji (70- 80% gadījumos), pamatā tās ir serozi papilāras cistadenokarcinomas (Lynch, Watson et al., 1991). Līdzīgi kā krūts vēža gadījumā, arī olnīcu vēža gadījumā spēkā sakarība- jo agrāk saslimusi radniece, jo lielāks risks saslimt ar šo slimību (Greggi, Ponder et al., 1991).

Tātad olnīcu vēzim ģimenes anamnēzē ir būtiska loma šīs saslimšanas riska personu apzināšanā. Šajā gadījumā tas ir pat būtiskāk nekā krūts vēzis ģimenes anamnēzē.

Veicot pētījumus ir pierādīta epidemioloģiska saistība starp krūts un olnīcu vēža iespējamību. Krūts vēža gadījumā pirmās pakāpes asinsradnieces olnīcu vēža attīstības RR ir 1,7- nedaudz lielāks salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, savukārt, olnīcu vēža gadījumā krūts vēža attīstības RR ir 1,6 (Schildkraut, Risch et al., 1989). Tāpat krūts vēža attīstības RR ievērojami palielināts (līdz pat 5) pirmās pakāpes kolorektālā vēža radniecēm (Itoh, Houlston et al., 1990), tieši saistībā ar HNPCC (pārmantotais nepolipozā kolorektālā vēža sindroms) sindromu.

Epidemioloģisko pētījumu statistiskā analīze ļāva izdarīt secinājumus par retu krūts un olnīcu vēzi predisponējošu autosomāli dominantu gēnu esamību, kuru penetrācija ir lielāka par 90% krūts vēža gadījumā un lielāka par 80% olnīcu vēža gadījumā sievietu populācijā (Go, King et al., 1983; Williams and Anderson, 1984; Claus, Risch et al., 1991). Īpaši šo predisponējošo gēnu ietekmi saista ar premenopauzālo krūts un olnīcu vēzi, bet kopumā ar šo gēnu ietekmi saistīti 10- 15% no visiem krūts vēža un olnīcu vēža gadījumiem. Aptuveni 35% krūts vēžu gadījumu vecumā līdz 35 gadiem un tikai 1% krūts vēžu gadījumu pēc 80 gadu vecuma saistās ar šo predisponējošo gēnu ietekmi (Williams and Anderson, 1984; Lynch, Watson et al., 1990). Vīriešu kārtas pārstāvjiem šo gēnu penetrācija ir zema (King, Cannon et al., 1986).

Tikai neliela daļa no ļaundabīgajiem audzējiem pieaugušajiem saistīti ar mutācijām onkogēnos (*oncogenes*) vai supresorgēnos (*suppressorgenes*). Olnīcu vēzis šajā grupā ir viens no vislabāk izpētītajiem, būtiskākajiem (bez tam vēl šajā grupā var minēt arī feohromocitomu un medulāru vairogdziedzera vēzi, kuru cēlonis ir mutācijas dažādos gēnos), pie kura etioloģiskajiem faktoriem var minēt BRCA1 un BRCA2 gēna mutācijas (Risch, Bathers et al., 2001; Narod, 2002). Vēl var izdalīt audzēju grupu, kuru izcelsmē būtisks ir ģimeniskais faktors, respektīvi, pozitīva konkrētas lokalizācijas audzēja anamnēze ģimenē. Šajā grupā ietilpst- krūts, resnās zarnas vēzis un melanoma (Narod, 2002). Gēni, kas atbild par iedzimtajām prostatas, aizkuņģa dziedzera un sēklinieku vēža formām, vēl tiek meklēti. Vislabāk izpētītais starp visiem vēža sindromiem pieaugušajiem ir iedzimtais krūts un olnīcu vēža sindroms (Narod, 2002).

Ģenētiskie sindromi, kas saistīti ar krūts un olnīcu vēža attīstības predispozīciju

BRCA1 un BRCA2 gēna mutāciju nesējas

Līdz šim atklāti divi gēni, kuru mutācijas var būt cēlonis izteiktai krūts, olnīcu vēža un citu ļaundabīgu audzēju attīstības predispozīcijai. Kā pirmais tika atklāts BRCA1 gēns – 17 hromosomā (17q 12- 23) 1994.gadā (Miki, Swensen et al., 1994). Ar šī gēna iespējamo darbību saistās lielākā daļa iedzimtā krūts un olnīcu vēža ģimeņu, kā arī ap 40% no iedzimtā krūts vēža, kad pacients saslimusi līdz 45 gadu vecumam (Durocher, Tonin et al., 1996; Szabo and King 1997). Iedzimtas mutācijas gadījumā krūts vēža attīstības risks dzīves laikā ir līdz 85% (otras krūts vēža attīstības risks līdz 64%), olnīcu vēzim 50%, kā arī palielināts risks saslimt ar prostatas (8%) un resnās zarnas (6%) ļaundabīgajiem audzējiem (Easton, Ford et al., 1995; Struewing, Hartage et al., 1997; Thorlacius, Sigurdsson et al., 1997; Ford, Easton et al., 1998; Risch, McLaughlin et al., 2001; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003)(skat.1.tab.).

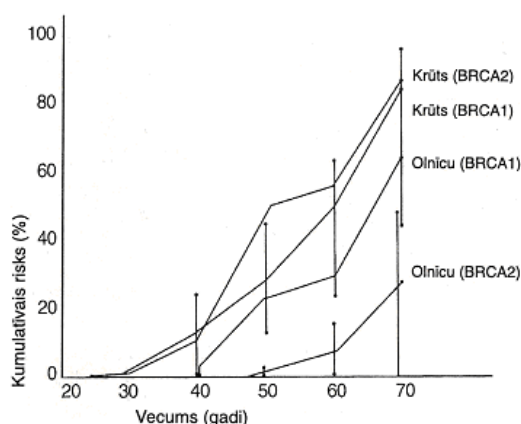
1. tabula.

Ļaundabīgu audzēju attīstības risks BRCA gēnu mutāciju gadījumā

Audzēja lokalizācija	BRCA1	BRCA2
Krūts vēzis ♀	36- 85%	23- 85%
Olnīcu vēzis	16- 50%	16- 21%
Prostatas vēzis	8%	10- 20%
Resnās zarnas vēzis	6%	–
Krūts vēzis ♂	–	5%
Aizkuņģa dz. vēzis	–	3%
Otras krūts vēzis	64%	50%

Kā nākamais krūts vēzi izraisošs gēns tika identificēts 13 hromosomā esošais (13q 12- 13) BRCA2 gēns 1995.gadā (Wooster, Bignell et al., 1995). Mutācijas šajā gēnā saistās ar ievērojami palielinātu risku saslimt ar krūts vēzi (līdz pat 85% dzīves laikā, otras krūts vēža attīstības risks 50%), attiecībā uz olnīcas vēža attīstības iespējamību risks ir mazāks (20%) nekā BRCA1 gēna

mutāciju nesējām. Taču BRCA2 gēna mutāciju esamība palielina risku saslimt arī ar prostatas (20%), olvadu, aizkuņģa dziedzera vēzi (3%) un krūts vēzi tieši vīriešiem (5%) (Szabo and King 1997; Struewing, Hartage et al., 1997; Thorlacius, Sigurdsson et al., 1997; Ford, Easton et al., 1998; Risch, McLaughlin et al., 2001; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003). Gēna penetrance un līdz ar to arī risks saslimt ar olnīcu vēzi ir zemāks nekā BRCA1 gēna mutāciju nesējām. Penetrance nozīmē- audzēja attīstības iespējamību mutācijas gadījumā līdz noteiktam vecumam, piemēram, 70 gadiem. BRCA2 gēna mutāciju gadījumā saslimstība ar krūts vēzi novērojama lielākā vecumā : 32%- 50 gadu vecumam; 67%- 70 gadu vecumam; 80%- 90 gadu vecumam (Kahn 1996; Struewing, Hartage et al., 1997; Schubert, Lee et al., 1997). Krūts un olnīcu vēža attīstības risks BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām redzams zemāk minētajā attēlā (skat. 3.att.)(Easton, Ford et al., 1995; Ford, Easton et al., 1995; Szabo and King 1997).



3. attēls. Krūts un olnīcu vēža kumulatīvais risks BRCA mutāciju nesējām. (Easton et al., 1995; Ford et al., 1998.)

BRCA1 un BRCA2 ir lieli gēni, kas attiecīgi sastāv no 22 un 26 eksoniem, kas savukārt kodē 1863 aminoskābju un 3418 aminoskābju saturošus proteīnus. Abi gēni izdalīti no krūts dziedzera epitēlijšūnām, bet sastopami visos audos. Ekspresijas maksimums ir G1/S šūnas cikla fāzē, tie kontrolē mitozī un mejozi, nodrošinot genoma stabilitāti (Blackwood and Weber, 1998). Abi gēni cieši mijiedarbojas ar p53, RAD51, RAD52 gēnu, kuru funkcija ir DNS dubultspirāles bojājumu atrašana un salabošana(Scully, Chen et al., 1997; Brugarolas and Jacks, 1997). BRCA1 gēns iedarbojas uz androgēnu receptoriem, tos aktivējot, kā arī mijiedarbojas ar estrogēnu receptoriem. Tāpat šie gēni, iespējams, saistīti arī ar citiem gēniem, kas veic DNS bojājumu novēršanu (Sharan, Morimatsu et al., 1997; Park, Irvine et al., 2000; Rebbeck, Wang et al., 2001

). BRCA1 un BRCA2 gēnu funkcijas vēl tiek pētītas un analizētas (Kinzler, Vogelstein et al., 1998). Analizējot strukturāli neizmainīta BRCA1 gēna darbību tika konstatēta proliferācijas samazināšanās krūts un olnīcu vēža šūnās, kas liek domāt, ka šis ir audzēju supresorgēns vai apspiedējgēns. Līdzīgi arī BRCA2 gēns tiek uzskatīts par audzēju supresoru.

BRCA1 gēna mutāciju izraisītie krūts audzēji biežāk ir zemas diferenciacijas pakāpes (G3), invazīvi augoši, ar izteiktu pleiomorfismu un augstu mitotisko aktivitāti, hormonreceptorus (estrogēnu un progesterona receptorus) nesaturoši, HER2 (cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2) negatīvi, bieži novēro EGFR (epidermālais augšanas faktora receptors) ekspresiju (67%) (Lakhani, Van DE Vijver et al., 2002; Lakhani, Reis-Filho et al., 2005). Prognostiski tie ir nelabvēlīgāki nekā sporādiska vēža gadījumi, kā arī raksturīgs ievērojams risks saslimt ar otras krūts vēzi (līdz pat 60%) (Marcus, Page et al., 1997; Stoppa-Lyonnet, Ansquer et al., 2000; Phillips 2000; Moller, Borg et al., 2001). BRCA2 gēna izraisītajiem audzējiem nav tik izteikta pleiomorfisma un augstās mitotiskās aktivitātes, bet audzēji ir ievērojami heterogēnāki un mazāk izpētīti (Phillips, 2000); prognostiski nav atšķirības no sporādiska krūts vēža (Marcus, Page et al., 1997; Phillips, 2000; Verhoog, Berns et al., 2000). BRCA gēnu mutāciju izraisītajos krūts audzējos bieži novēro p53 mutācijas, kas samērā reti novērotas sporādiska krūts vēža gadījumā, BRCA1 gēna mutāciju izraisītos audzējos tās ir biežāk nekā BRCA2 gēna izraisītajos (Crook, Brooks et al., 1998). Analizējot krūts vēža audzēju tipus sporādiska un ģimenes krūts vēža gadījumā, tika konstatēts, ka abos gadījumos sastopami visi krūts ļaundabīgo audzēju tipi (Rosen, Lesser et al., 1982; Burki, Gencik et al., 1987). Medulāras un atipiski medulāras uzbūves audzēji bieži tiek konstatēti BRCA1 gēna mutāciju nesējām, atsevišķos ziņojumos tiek rekomendēts šādas histoloģiskās atbildes gadījumā veikt BRCA1 gēna mutācijas meklēšanu (Eisinger, Jacquemier et al., 1998; Lakhani, Jacquemier et al., 1998). Savukārt, mucinozas uzbūves audzēji parasti skar ģimenes krūts vēža sindroma pārstāves (Breast Cancer Linkage Consortium 1997). Turpretim duktāla karcinoma in situ un lobulāra karcinoma ir reti sastopama BRCA1 gēna mutāciju nēsātājām. BRCA1 gēna mutāciju izsauktie olnīcu ļaundabīgie audzēji pēc histoloģiskās uzbūves visbiežāk ir serozas cistadenokarcinomas (94%), salīdzinot ar sporādisku olnīcu vēzi, kur šo tipu konstatē retāk (60%) (Berchuk, Heron et al., 1998). Dzīvildzes rādītāji BRCA1 gēna mutāciju radītajiem olnīcu ļaundabīgajiem audzējiem ir labāki nekā sporādiskā olnīcu vēža gadījumā (Rubin, Benjamin et al., 1996).

Analizējot ģimenes ar vismaz 4 krūts vēža gadījumiem anamnēzē, neņemot vērā olnīcu vai cita vēža esamību šajās ģimenēs, konstatēja, ka 52% no tām bija saistītas ar BRCA1 gēna mutācijām, 35% ar BRCA2 gēna mutācijām, bet 13% (95% CI 6- 28) ar mutācijām kādā citā gēnā (Ford, Easton et al., 1998). BRCA3 gēna meklējumi turpinās, bet tie vēl nav vainagojušies ar panākumiem (Schubert, Lee et al., 1997). Ģimenēs, kurās bija gan krūts, gan olnīcu vēzis, BRCA1 gēna mutācijas konstatēja 81% gadījumu, bet BRCA2- 14% gadījumos. Turpretim ģimenes, kur krūts vēzis bijis kādam vīriešu kārtas pārstāvim pamatā saistījās ar mutācijām BRCA2 gēnā (80%) un tikai 20% ar BRCA1 gēna mutācijām. Lielākā daļa ģimeņu (67%), kur saslimšanas cēlonis bija mutācijas citā gēnā (līdz šim vēl nezināmā), raksturojās ar 4 un 5 krūts vēža saslimšanas gadījumiem.

BRCA1 gēna mutāciju gadījumā RR saslimt ar krūts vēzi vecumā līdz 30 gadiem ir tuvu 100 (atšķirībā no vispārējās populācijas, kur tas praktiski ir <1), savukārt 70 gadu vecumā tas ir 1,6, norādot, ka mutāciju gadījumā saslimst galvenokārt gados jauna sievietes. 5,3% no visiem krūts vēža gadījumiem līdz 40 gadu vecumam varētu būt saistīti ar BRCA1 gēna mutācijas esamību, bet tikai 1% no visiem krūts vēža gadījumiem pēc 70 gadu vecuma varētu būt saistīts ar mutācijām šajā gēnā (Ford, Easton et al., 1995). Ar BRCA1 gēna mutācijām varētu būt saistīti līdz 5% olnīcu vēža gadījumu vecumā līdz 40 gadiem un vairāk nekā 2% līdz 50 gadu vecumam (Ford, Easton et al., 1995; Stratton, Gayther et al., 1997). Sporādiskā krūts vēža gadījumā BRCA gēnu mutācijas tiek konstatētas reti (Futreal, Liu et al., 1994; Miki, Katagiri et al., 1996). Biežāk tās novērotas BRCA2 gēnā, nevis BRCA1. Tomēr pasaulē veikti daudzi pētījumi par šo gēnu (sevišķi BRCA1, kas raksturojas ar agrīnāku saslimšanas vecumu) mutāciju saistību ar sporādisko krūts vēzi, sevišķi tajos gadījumos, ja paciente ar to saslimusi agrīnā vecumā. Lielbritānijā veiktajos pētījumos par BRCA1 gēna mutāciju sastopamību agrīni saslimušām (līdz 35 gadu vecumam) krūts vēža pacientēm bez ģimenes krūts vēža anamnēzes tās tika atrastas 3,5-3,6% (Peto, Collins et al., 1999; Ellis, Greenman et al., 2000). ASV veiktajos pētījumos BRCA1 gēna mutāciju sastopamība agrīna krūts vēža gadījumos tika konstatēta 5,7- 7,5% gadījumu (Struewing, Tarone et al., 1996; Malone, Daling et al., 1998). Pacientes neatbilda pārmantota krūts/olnīcu vēža sindromam, bet atsevišķos gadījumos to pirmās pakāpes asinsradiniekiem bija krūts vēzis. Savukārt, Aškenazi izcelsmes (Austrumeiropas) ēbreju sievietēm, kas ar krūts vēzi bija saslimušas līdz 30 gadu vecumam, BRCA1 gēna mutācijas tika konstatētas 13% gadījumu (Fitzgerald, MacDonald et al., 1996), kas apstiprina BRCA gēnu mutāciju plašo izplatību šajā

populācijā, jo tikai nelielai pacienšu daļai bija pozitīva ģimenes anamnēze. Zema BRCA1 gēna mutāciju sastopamība sporādiska krūts vēža gadījumā konstatēta Vācijā: nedaudz virs 1% gadījumu (Backe, Hofferbert et al., 1999), iespējams tas tāpēc, ka noteica tikai izplatītāko šā gēna mutāciju- 5382insC, kaut mutāciju spektrs šajā gēnā ir ievērojami plašāks. Faktiski tas liecina, ka nav jēgas veikt BRCA1 gēna mutāciju noteikšanu agrīna krūts vēža gadījumā, ja nav pozitīvas ģimenes krūts/olnīcu vēža anamnēzes (Ellis, Greenman et al., 2000).

Epidemioloģiskie pētījumi rāda, ka vīriešu krūts vēža RR slimnieka asinsradiniekiem ir līdzīgs, kā tas ir krūts vēža radniecēm – sievietēm. Tas liek domāt, ka ģenētiskā uzņēmība ir līdzīga abiem dzimumiem, ar samazinātu penetranci vīriešu kārtas pārstāvjiem (Rosenblatt, Thomas et al., 1991). Aptuveni 50% gadījumos, kad ģimenē konstatēta BRCA2 gēna mutācija, šajā pat ģimenē novēro krūts vēzi arī vīriešu kārtas pārstāvim. BRCA2 gēna mutācijas gadījumā vīriešu kārtas pārstāvim ir ~5% risks saslimt ar krūts vēzi dzīves laikā (Durocher, Tonin et al., 1996; Struewing, Brody et al., 1995).

Sevišķi bieža BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju esamība konstatēta Aškenazi ebreju izcelsmes sievietēm. Aptuveni 2% sieviešu ir mutāciju nesējas ; izplatītākās ir 185delAG un 5382insC - BRCA1 gēnā un 6174delT - BRCA2 gēnā. Visas 3 mutācijas tiek uzskatītas par tā saucamajām ciltstēva jeb „*founder*” mutācijām, kuru rašanās meklējama daudzus gadsimtus iepriekš. Vairāk nekā 30% gadījumu šīs etniskās grupas mutāciju nesējām krūts vēzis tiek diagnosticēts līdz 40 gadu vecumam. Tāpat vairāk nekā 40% krūts vēža ģimeņu un vairāk nekā 60% krūts un/vai olnīcu vēža ģimeņu saistās ar mutācijām šajos gēnos (Tonin, Weber et al., 1996). Arī citās valstīs, etniskajās grupās ir konstatētas bieža atsevišķu BRCA gēnu mutāciju izplatība, piemēram: 999del15 BRCA2 gēnā Islandē (ciltstēva jeb „*founder*” mutācija šajā populācijā), kas sastopama 0,6% gadījumu visā populācijā, tas saistās ar ~ 7,7% no visiem sieviešu krūts vēžiem un 40% no vīriešu krūts vēža gadījumiem šajā zemē (Thoralacius, Sigurdsson et al., 1997). Bez abām augšminētajām populācijām arī citās valstīs konstatēta atsevišķu dominējošu mutāciju esamība. Tā tas ir novērots Polijā, kur par populācijas specifiskām uzskata 5 visbiežāk sastopamās BRCA1 gēna mutācijas (5382insC; C61G; 4153delA; 185delAG; 3819del5- pēdējā tieši Polijā konstatēta pirmo reizi), lai gan pirmās 3 no tām sastopamas vairāk nekā 80% gadījumu un tiek uzskatītas par ciltstēva mutācijām. Tikai ~ 2% no visām BRCA gēnu mutācijām atrastas BRCA2 gēnā (Gorski, Byrski et al., 2000; Grzybowska, Zientek et al., 2000; Menkiszak, Gronwald et al., 2003). Arī kaimiņos rietumu Baltkrievijā, analizējot un meklējot krūts un/vai olnīcu vēža ģimenēs līdzīgas

mutācijas BRCA1 gēnā kā kaimiņos esošajā Polijā, konstatēja 3 dominējošās mutācijas šajā gēnā (5382insC; C61G; 4153delA) (Oszurek, Gorski et al., 2001). Šāda atradne norāda par kaimiņu tautu (populāciju) ciešu ģenētisko saikni, kas faktiski atspoguļo to vēsturi (cilvēku migrāciju, deportācijas, karus). Līdzšinējos pētījumos Latvijā, kur pamatā noteiktas mutācijas tikai BRCA1 gēnā, konstatēts, ka 2 biežākās BRCA1 mutācijas (5382insC; 4154delA- ciltstēva mutācijas) sastopamas vairāk nekā 80% gadījumu un tās var uzskatīt par dominējošām mūsu populācijā (Csokay, Tihomirova et al., 1999; Tikhomirova, Sinicka et al., 2005). Līdzīga situācija novērojama arī citās Centrāleiropas un Austrumeiropas valstīs (skat.2.tab.).

2. tabula.

Ciltstēva BRCA1 gēna mutāciju izplatība Austrumeiropā

Valsts	Izmeklēto sk. (mutāciju sk.)	Mutācijas: to īpatsvars %			Autori
		5382insC	300T>G	4154delA	
Vācija	989/77	46(22)	17(8)		Meindl et al., 2002
Polija	66/33	18(51)	7(20)	4(11)	Gorski et al., 2000
Polija	47/12	11(91)	1(9)		Grzybovska et al., 2000
Polija	25/5	1(20)	3(60)		Van der Looij et al., 2000
Ungārija	32/7	4(57)			Ramus et al., 1997
Ungārija	500/18	7(38)	9(50)		Van der Looij et al., 2000
Rietumbaltkrievija	19/11	8(73)	2(18)	1(9)	Oszurek et al., 2001
Krievija	19/15	9(60)		3(20)	Gayther et al., 1997
Krievija(Sibīrija)	25/3	3(100)			Tereschenko et al., 2002
Čehija	250/59	22(37)	6(10)		Foretova et al., 2004

Kaimiņos esošajā Krievijā iedzimta krūts/olnīcu vēža sindroma gadījumā pamatā sastopamas BRCA1 gēna mutācijas, visbiežāk 5382insC, kas ir arī pati biežākā šā gēna mutācija Eiropā (Szabo and King, 1997; Gayther, Harrington et al., 1997; Tereschenko, Basham et al., 2002; Loginova, Pospekhova et al., 2003). Savukārt, sporādiska krūts vēža gadījumā Krievijā pamatā atrastas mutācijas BRCA2 gēnā, dažas no tām pat pirmo reizi reģistrētas (Tereschenko, Basham et al., 2002). Vācijā par dominējošām tiek uzskatītas pārdesmit BRCA gēnu mutācijas, bet biežāk sastopamās ir 2 BRCA1 mutācijas (5382insC~4% gadījumu un 300T>G) (Meindl 2002). BRCA1 gēna mutācija 5382insC ir pati biežākā tādās valstīs kā: Ungārija, Polija, bijušās Dienvidslāvijas republikas, Krievija, Vācija, Čehijā, Itālija, Spānija, Grieķija, arī Latvijā (Szabo and King, 1997; Ramus, Kote- Jarai et al., 1997; Csokay, Tihomirova et al., 1999; Gorski, Byrski et al., 2000; Van

Der Looij, Szabo et al., 2000; Konstantopoulou, Kroupis et al., 2000; Meindl 2002; Tereschenko, Basham et al., 2002; Loginova, Pospekhova et al., 2003; Menkiszak, Gronwald et al., 2003; Foretova, Machackova et al., 2004; Sinicka, Stengrevics et al., 2004; Tikhomirova, Sinicka et al., 2005; Kampova- Polevaja and Cistjakovs 2006).

Atsevišķu bieži sastopamu mutāciju esamība konstatēta arī Nīderlandē (BRCA1 gēnā- 2804delAA), Zviedrijā (BRCA1 gēnā- 3171ins5) un citviet pasaulē (Peelen, van Vliet et al., 1997; Einbeigi, Bergman et al., 2001). Šādu dominējošu, specifisku mutāciju esamība attiecīgajā populācijā padara komplicēto ģenētisko izmeklēšanu ievērojami ātrāku un lētāku.

Par BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas iespējamo esamību ģimenē jādomā, ja saslīmušas vairākas ģimenes sievietes ar krūts un/vai olnīcu vēzi vairākās paaudzēs, ja vienai sievietei ir bijuši vairāki šo lokalizāciju audzēji un ja tas noticis agrīnā vecumā (5- 15 gadus agrāk nekā sporādiska vēža gadījumā)(Risch, McLaughlin et al., 2001; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003). Protams, sevišķa vērība jāpievērš atsevišķu etnisku grupu pārstāvēm kā Aškenazi ebreju izcelsmes, kur mutācijas šajos gēnos sevišķi izplatītas(Claus, Risch et al., 1994; Struewing, Hartage et al., 1997). Indikācijām mutāciju noteikšanai BRCA gēnos jābūt stingri pamatotām balstoties uz ģimenes anamnēzi, vēža reģistra datiem, kā arī pašai pacientei ir jāpiekrīt šai procedūrai. Nav indikāciju veikt visaptverošu populācijas skrīningu BRCA gēnu mutāciju noteikšanai, jo to izplatība populācijā ir zema (BRCA1 gēnam - 0.11%; BRCA2 gēnam - 0.12%)(Peto, Collins et al., 1999).

Ne visām sievietēm ar patogēnām BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijām attīstās krūts un olnīcu vēzis. Vēža risks atšķiras gan starp tautām, gan ģimenēm, gan valstīm. Risks atšķiras arī dzīves laikā. Pamatā saslimst darbspējīgā vecumā. To nosaka dažāda gēnu penetrance, kā arī ģenētisko modifikatoru penetrance konkrētajā gadījumā. Gēnu un to modifikatoru ietekmi uz indivīdu parasti nosaka ar RR. Tomēr pastāv problēmas ar objektīvu tās novērtēšanu, jo neētiski izveidot prospektīvu, klīniski veselu sieviešu grupu ar konkrēta gēna mutāciju un tad to novērot un reģistrēt jaunus saslimšanas gadījumus, lai noteiktu konkrētā gēna penetranci. Kā vienu no retajiem prospektīvajiem BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesēju pētījumiem var minēt Roterdamas (Nīderlande) pētījumu. Tajā tika iekļautas 139 mutāciju nesējas, 76 tika veikta profilaktiska bilaterāla mastektomija, bet 63 sievietes 318 personas gadus vērotas- konservatīvi ārstētajām sievietēm konstatēja 8 invazīvus krūts audzējus, ikgadējā incidence- 2,5%, bet ņemot vērā, ka šis risks saglabājas vairāk kā 30 gadus, tad BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju penetrance

šajā populācijā būs 75% (Meijers- Heijboer, van Geel, et al., 2001). Tā kā praktiski metodes, ar kurām nosaka gēnu penetranci reāli balstās uz pētījumiem, kas veikti analizējot vēža ģimenes un analizējot neselektīvus (no ģimenes anamnēzes viedokļa) vēža gadījumus vispārējā populācijā, nosakot konkrētā slimnieka genotipu un tā pirmās pakāpes asinsradnieka fenotipu (atsevišķos gadījumos arī genotipu) (Struewing, Hartage et al., 1997). BRCA1 gēna mutāciju gadījumā krūts vēža attīstības risks dzīves laikā ir 23- 85%, bet olnīcu vēža attīstības risks dzīves laikā- 16- 50%, tomēr BRCA2 gēna mutāciju nesējām olnīcu vēža attīstības risks ir nedaudz zemāks. Vienalga šā riska lielums ir desmit reizes augstāks nekā vispārējā populācijā (Easton, Bishop et al., 1993; Easton, Ford et al., 1995; Ford, Easton et al., 1998; Struewing, Hartage et al., 1997; Thorlacius, Sigurdsson et al., 1997; Risch, McLaughlin et al., 2001; Narod, 2002; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003; Domchek and Weber, 2006; Narod, 2006). Šos rezultātus lielā mērā nosaka metode, kas izmantota penetrances noteikšanai. Metodes, kas bāzētas uz vēža ģimeņu izvērtēšanu, kuras vēsturiski bija pirmās, uzrāda augstākus saslimšanas iespējamības rādītājus, nekā tās, kur analizē konkrētu lokalizāciju audzējus vai konkrētu iedzīvotāju populāciju, nesaistot tos ar ģimenes anamnēzi. Uz konkrētu populāciju vērsts pētījums tika veikts ASV Vašingtonas reģionā, kur 5000 Austrumeiropas (Aškenazi) ebreju etniskās grupas pārstāvēm tika noteiktas 3 izplatītākās šīs populācijas BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas (Struewing, Hartage et al., 1997). Pētījumā iegūtie rezultāti liecināja, ka mutāciju nesējām krūts vēža attīstības risks līdz 70 gadu vecumam ir 56%(95% CI 40- 73), bet olnīcu vēža attīstības risks- 16%(95% CI 6- 28), šie penetrances rādītāji ir zemāki nekā pētījumos, kas bāzēti uz ģimenes vēža anamnēzi. Līdzīgi rezultāti iegūti arī pētījumā Islandē, kur 500 krūts vēža pacientēm tika noteikta biežākā BRCA2 gēna mutācija (Thorlacius, Struewing et al., 1998). Krūts vēža attīstības risks mutāciju nesējām šajā populācijā līdz 70 gadu vecumam līdzvērtīgs 37% (95% CI 22- 54).

Analizējot BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju penetrances atšķirības nonākam pie potenciālajiem riska modifikatoriem. BRCA1 gēna mutāciju nesējām krūts vēža risks pēc 50 gadu vecuma nepalielinās, tas stabilizējas, norādot uz olnīcu izdalīto hormonu ietekmi uz BRCA1 gēna mutāciju nesējām. Bet BRCA2 gēna mutāciju nesējām krūts vēža risks turpina palielināties arī pēc menopauzes sasniegšanas. Penetranci būtiski ietekmē mutācijas tips un tās lokalizācija pašos BRCA gēnos. BRCA2 gēna mutācijas, kas skar terminālo 27 eksonu, netiek uzskatītas par bīstamām (Mazoyer, Dunning et al., 1996). Cēloņi kāpēc ir atšķirīga penetrance saistībā ar

mutāciju dažādo lokalizāciju nav vēl zināmi. Iespējamais cēlonis varētu būt saistīts ar funkcionāli nepilnīgu, sāisinātu proteīnu sintēzi; vai arī saistīts ar proteīna kritisko, nozīmīgo vietu bojājumu („*missense*” mutācijas); vai arī manifestējas negatīvais efekts, respektīvi, izmainītais (mutantais) proteīns vājina vai nomāc normālās alēles sintezēto proteīnu. Daži pētījumi norāda, ka olnīcu vēža attīstības risks mutāciju nesējām atšķiras saistībā ar to novietojumu gan BRCA1, gan BRCA2 gēnā. Starp BRCA2 gēna mutāciju nesējām olnīcu vēža attīstības risks lielāks tām, kurām mutācijas lokalizējas OCCR reģionā (ovarian cancer cluster region), tas ir no 4075- 6503 nukleotīdiem. Olnīcu vēža risks pieaug 1,9 reizes, ja mutācijas ir šajā reģionā, bet krūts vēža risks samazinās (Thompson and Easton, 2001). Starp BRCA1 gēna mutāciju nesējām olnīcu vēzis biežāk sastopams nekā krūts vēzis, ja mutācijas lokalizējas 5' 2/3 gēna (Gayther, Warren et al., 1995). Patreiz nav droši zināms vai saslimstība ar olnīcu vēzi ir zemāka nekā ar krūts vēzi, ja mutācijas ir lokalizētas 3' BRCA1 gēna daļā, kaut gan daži pētījumi apstiprina šo hipotēzi (Risch, Bathers et al., 2001).

Alēļu variācijas var izskaidrot penetrances atšķirības starp ģimenēm un starp tautām. Kā piemēru var minēt biežākās BRCA2 gēna mutācijas Izraēlā vienas bāzes delēcija (izdzēšana) 11 eksonā (6174delT) un Islandē piektā bāzu pāra delēciju 9 eksonā (999del5) (Tonin, Weber et al., 1996; Thorlacius, Sigurdsson et al., 1997). Abās valstīs šī viena mutācija saistās ar lielāko daļu ļaundabīgo audzēju, kurus izsauc mutācijas BRCA2 gēnā, un tāpēc penetrances novērtējums ir mutācijas specifisks. Kontrastam ASV un Lielbritānijā penetrances novērtēšana pamatojas uz plašu mutācijas spektra analīzi, šajās valstīs nedominē viena konkrēta mutācija.

Vēl viens penetrances variāciju iemesls varētu būt gēnu- modifikatoru (zemas penetrances gēnu), kā arī neģenētisko modifikatoru ietekme uz galvenajiem gēniem (BRCA1, BRCA2). Galveno gēnu penetrance var būt atkarīga no vienas vai vairāku gēnu modifikatoru alēļu esamības. Var būt viena vai vairākas riska alēles, kā arī viena vai vairākas protektīvās alēles katram modifikatoram. Modificētājgēni atsevišķos gadījumos var, bet citos nevar izdarīt ietekmi uz vēža attīstības risku, iztrūkstot mutācijām galvenajos gēnos.

Krūts un olnīcu vēža ģenētiskie riska modifikatori

Iedzimta krūts un olnīcu vēža gadījumā iespējamie modificējamie gēni tiek meklēti to gēnu vidū, kas ietekmē dzimumhormonu vielmaiņu un DNS bojājumu novēršanu. Patreiz par šādiem iespējamajiem modifikatoriem BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām tiek uzskatīti CHEK2, NCOA3, RAD51, HRAS1, NAT2, GST, citohroma p450 enzīmus kodējošie gēni un androgēnu receptoru gēni (Nathanson and Weber 2001; Narod, 2002). Tomēr līdzšinējie pierādījumi par šo gēnu ietekmi vēža veidošanās patoģenēzē ir nepietiekami un pretrunīgi, lai tos lietotu klīniskajā praksē.

Androgēnu receptoram raksturīga polimorfiska uzbūve, kuru kodē variabls skaits CAG kodonu, kura garums vispārējā populācijā variē no 17- 26 glutamīniem (vienībām). Krūts vēža pētījumos Kvebekas (Kanāda) provincē tiek ziņots, ka sievietēm ar vidējo androgēnu receptora (CAG) garumu 19,5 vienības vai nedaudz vairāk ir uz pusi mazāks risks krūts vēža attīstībai nekā tām, kurām tā garums ir 20 un vairāk vienības ($p=0,007$)(Giguere, Dewailly et al., 2001). Šie rezultāti norāda, ka pieaugoša androgēniskā aktivitāte ir protektīva krūts vēža attīstībai. Sākotnēji BRCA1 gēns tika demonstrēts kā androgēnu receptoru aktivators (Park, Irvine et al., 2000). Analizējot 304 BRCA1 gēna mutāciju nesēju (krūts vēža slimnieces) androgēnu receptoru alēliskās variācijas tika konstatēts, ka sievietēm ar vismaz vienu garu androgēnu receptoru allēli (27 vienības un vairāk) krūts vēzi konstatē agrīnākā vecumā nekā pacientēm ar divām īsām allēlēm. Šis pētījums apstiprina teoriju par augstu androgēnu aktivitāti kā protektīvu faktoru krūts vēža izraisīšanai (Rebbeck, Kantoff et al., 1999). Pētījumā ar Izraēlas ebreju BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām neapstiprinājās šī teorija (Dagan, Friedman et al., 2002). Turpretī pētījumā par ebreju BRCA1 gēna mutāciju nesējām un olnīcu vēža attīstības risku tika konstatēts, ka pacientes ar īsu androgēnu receptoru allēli saslimst agrāk ar olnīcu vēzi nekā pacientes bez īsās alēles ($p=0,004$)(Levine and Boyd, 2001). Pretstatā šim novērojumam var minēt cita pētījuma rezultātus, kurā sievietēm ar augstu cirkulējošo androgēnu līmeni konstatēja lielāku risku saslimt ar olnīcu vēzi (Helzlsouer, Alberg et al., 1995).

Apkopojot iepriekš teikto, androgēnu ietekme uz krūts un olnīcu vēža attīstības risku augsta riska sievietēm (piem. BRCA gēna mutāciju nesējām) var būt gan veicinoša, gan bremsējoša. Taču pašreiz pieejamo pētījumu rezultāti neļauj veikt galīgos secinājumus.

Estrogēni nepieciešami normālai krūts dziedzeru attīstībai un reproduktīvās funkcijas veikšanai. Estrogēni savu aktivitāti veic iedarbojoties uz estrogēnu receptoriem. Kodola receptoru koaktivators 3 (**NCOA3** jeb cits tā nosaukums saistībā ar krūts vēzi **AIB1**)- koaktivatoru enzīmu pārstāvis mijiedarbojas ar steroīdhormonu receptoriem, vairojot ligandu atkarīgo transkripciju. Palielināts NCOA3 līmenis ir konstatēts līdz 60% no visiem krūts ļaundabīgajiem audzējiem (Anzick, Kanonen et al., 1997). NCOA3 gēna polimorfismu nosaka poliglutamīnu ķēdes garums, pašreiz izdalītas 7 alēles, to garums variē 20- 37 bāzu pāriem. No šī ķēdes garuma varētu būt atkarīga steroīdo dzimumhormonu funkcionālā efekta intensitāte (Rebeck, Wang et al., 2001). Ir atrasts, ka BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām, kurām NCOA3 alēle ir ar vismaz 29 vai vairāk bāzu pāru, ir 3 reizes lielāks risks saslimt ar krūts vēzi nekā mutāciju nesējām ar divām īsām alēlēm (Rebeck, Wang et al., 2001). Šī novērojuma bioloģiskais pamatojums nav skaidrs, bet pētījums apstiprina hipotēzi par estrogēniem kā krūts vēža riska ietekmētājiem BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām.

RAD51 gēns ir iesaistīts DNS dubultspirāles bojājumu novēršanā, savā darbībā cieši mijiedarbojas ar BRCA1 un BRCA2 gēniem (Baumann and West, 1998). Vairākos pētījumos viena nukleotīda polimorfisms RAD51 gēna 5' galā tiek minēts saistībā ar palielinātu krūts vēža attīstības risku BRCA2 gēna mutāciju nesējām (Wang, Spurdle et al., 2001; Levy- Lehad, Lahad et al., 2001), šis risks ir būtiski lielāks OR 3,2 (95%CI 1,4- 4,0) salīdzinot ar sievietēm, kurām nav šīs alēles. Šie rezultāti norāda uz RAD51 modificējošiem efektiem, bet pētījuma grupas bija nelielas un riska alēle kontroles grupās variēja plašā amplitūdā. Nevienā grupā nekonstatēja būtisku RAD51 modificējošo ietekmi uz BRCA1 gēna mutāciju nesējām.

CYP gēni, kas, kodējot p450 citohroma enzīmus, būtiski iesaistīti steroīdhormonu vielumaiņā un dažādu endogēnu un eksogēnu karcinogēnu dezintoksikācijā, potenciāli varētu būt nozīmīgi krūts un olnīcu vēža attīstības patoģenēzē. Taču šiem gēniem piemīt izteikta kodējošo alēļu variabilitāte dažādās populācijās, tas apgrūtina precizēt to veicinošo ietekmi saistībā ar vēzi. Līdz šim izdalīti vairāki p450 citohroma kodējošo enzīmu genotipi: CYP1A1- lokalizējas 15q hromosomā, ietekmē policiklisko ogļūdeņražu vielumaiņu, saistīts ar estrogēnu vielumaiņu, sastopams arī krūts vēža audos, zināmi 3 polimorfismi; CYP2D6- lokalizējas 22 hromosomā, piedalās medikamentu dezintoksikācijā, spēj aktivēt prokarcinogēnus, šis genotips var veicināt

saslimstību ar krūts vēzi, kas konstatēts pētījumos ASV un Lielbritānijā (Wolf, Smith et al., 1992; Buchert, Woosley et al., 1993); CYP3A4- šis genotips saistīts ar palielinātu prostatas vēža attīstības risku (Rebbeck, Jaffe et al., 1998). Diemžēl pētījumi par p450 enzīmu kodējošo gēnu ietekmi uz BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām pagaidām nav.

CHEK2 (kontrolpunkta „*checkpoint*” kināze 2) gēns determinē proteīnu, kam ļoti svarīga loma genoma stabilitātes nodrošināšanā, kā arī šūnas cikla G2/M fāzes normālā norisē. Šis gēns lokalizējas 22 hromosomā, mijiedarbojas ar RAD53 un CDS1 gēniem, nodrošinot DNS stabilitāti (Chaturvedi, Eng et al., 1999). Tas sastopams dažādos audos cilvēka organismā. Tas pieskaitāms zemas penetrācijas ģenētisko modifikatoru saimei. Medicīniskajā periodikā minēts, ka mutācija šā gēna 10 eksonā 1100delC saistīta ar ievērojami palielinātu risku saslimt ar krūts vēzi sievietēm un vīriešiem (risks palielinās 2- 4 reizes), tāpat tai varētu būt loma priekšdziedzera, zarnu, nieru un vairogdziedzera vēža attīstībā (Meijers- Heijboer, van den Ouweland et al., 2002) Mutācijas biežums ir variabls dažādās populācijās. Visbiežāk tā konstatēta Ziemeļeiropā (visvairāk Somijā)(Vahteristo, Bartkova et al., 2002). Tāpat ir veikti pētījumi par šīs mutācijas saistību ar iedzimtu krūts vēzi, kuros konstatēts, ka tā var būt viens no iemesliem vēža attīstībā. Šādas konsekvences konstatētas pētījumos Vācijā, Čehijā, Spānijā, Itālijā un ASV(Offit, Pierce et al., 2003; Dufalt, Betz et al., 2004; Caligo, Agata et al., 2004)

NAT2 (N- acetiltransferāze 2) gēns, kas kodē šī enzīma sintēzi, atrodas 8 hromosomā, tas sastopams daudzos audos. Šis enzīms piedalās dažādu karcinogēnu kā aromātisko amīnu dezintoksicēšanā, kurus bagātīgi satur tabaka. Šo gēnu kodē 6 alēles, daži no šiem alēļu variantiem saistīti ar krūts vēža attīstību smēķētājām, kad aromātisko organisko savienojumu atindēšana ir traucēta (Ambrosone, Freudenheim et al., 1996).

GST (glutation S- transferāzes) gēni, kas kodē šo enzīmu sintēzi, atrodas 1(GSTM1) un 11(GSTT1) hromosomā. Šiem enzīmiem būtiska loma daudzu karcinogēnu un citotoksisko vielu inaktivēšanā. Cilvēkiem, kam ir bojājums šajos gēnos palielināts risks saslimt ar krūts un citiem audzējiem.

GSTM1 tiek determinēts ar 3 dažādiem alēļu variantiem, daži no tiem saistās ar palielinātu krūts vēža attīstības risku augsta riska sievietēm (BRCA1 gēna mutāciju nesējas, iedzimts krūts vēzis).

Arī GSTT1 iespējami 2 genotipi, viens no tiem saistās ar agrīna krūts vēža attīstības risku (40% krūts vēzis attīstās līdz 40 gadu vecumam)(Rebbeck 1997).

Vēl kā vienu no ģenētiskajiem modifikatoriem krūts un olnīcu vēža gadījumā var minēt **HRAS** gēnu, kas pieder onkogēnu saimei un lokalizējas 11 hromosomā. Šim gēnam raksturīgs plašs nekodējošs VNTR (variable number of tandem repeats) tipa polimorfisms, kas atsevišķās populācijās ir ļoti bieži novērojamas- vairāk kā 50%, bet citās reti - mazāk kā 1%. Tas liek domāt, ka vienas vai vairāku retu allēļu klātbūtne kādā noteiktā populācijā ir riska faktors daudziem ļaundabīgo audzēju tipiem (Krontiris, Devlin et al., 1993). Pētījumā par BRCA1 gēna mutāciju nesējām un to vēža riska ģenētiskajiem modifikatoriem tika ziņots, ka retu HRAS gēna alēļu klātbūtne ir saistīta ar palielinātu krūts (OR 1,93; p=0,002) un olnīcu (OR 2,8; p=0,002) vēža attīstības risku (Phelan, Rebbeck et al., 1996). Līdz šim tikai viens pētījums ir aplūkojis šī gēna modificējošo ietekmi uz iedzimtu krūts un olnīcu vēzi, tas tomēr ir nepietiekami, lai šo gēnu pieskaitītu ģenētisko modifikatoru saimei.

Krūts un olnīcu vēža negēnētiskie riska modifikatori

Arī apkārtējās vides faktori un dzīvesveids spēj ietekmēt krūts un olnīcu vēža attīstības risku BRCA gēnu mutāciju nesējām. Krūts vēža attīstības risks starp BRCA gēnu mutāciju nesējām pieaug no paaudzes paaudzē (Narod, Lynch et al., 1993; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003; Tryggvadottir, Sigvaldason et al., 2006; Narod, 2006). Šis novērojums balstās uz daudzu paaudžu pētījumiem ģimenēs ar krūts vēzi. Tas, savukārt, liek domāt par ārējās vides faktoru stimulējoši modificējošo ietekmi uz audzēja attīstības penetranci. Biežākās BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas ir radušās vismaz pirms 50 vai vairāk paaudzēm un ir maz ticams, ka penetrance būtiski pieaugusi tikai pēdējās dažās paaudzēs tāpēc, ka mutācija kļuvusi nestabila (Neuhausen, Godwin et al., 1998). Tātad ir vēl citi faktori, kas spēj ietekmēt vēža attīstības risku.

Menarhes vecums. Agrīna menarhe ir saistīta ar palielinātu risku saslimt ar krūts vēzi BRCA1 gēna mutāciju nesējām (Kotsopoulos, Lubinski et al., 2005). Vēlīna menarhe (pēc 14 gadu vecuma) samazina krūts vēža attīstības risku par 54% (OR 0,46; 95% CI 0,30- 0,69), salīdzinot ar tām meitenēm, kurām tā sākas 11 gados vai agrāk (Kotsopoulos, Lubinski et al., 2005).

Spontāna vai terapeitiska grūtniecības pārtraukšana. Grūtniecības pārtraukšanu varētu uzskatīt kā potenciāli karcinogēnu tāpēc, ka agrīnā grūtniecībā pieaug krūts dziedzera epitēlijšūnu mitotiskā aktivitāte, kas nav saistīta ar tālāko šūnu diferenciāciju. Līdz šim bijis tikai viens pētījums par spontānu un terapeitisku abortu ietekmi uz krūts vēža attīstību BRCA gēnu mutāciju nesējām, kurā netika konstatēta riska palielināšanās šī notikuma dēļ (Friedman, Kotsopoulos et al., 2006). Tačuniecīgs protektīvs efekts no terapeitiskiem abortiem konstatēts BRCA2 gēna mutāciju nesējām salīdzinājumā ar tām BRCA2 gēna mutāciju nesējām, kurām nekad nav bijuši aborti. BRCA2 gēna mutāciju nesējām ar 2 un vairāk abortiem novēroja 64% krūts vēža riska samazinājumu ($p=0,02$). BRCA1 gēna mutāciju nesējām netika novēroti līdzīgi efekti (Friedman, Kotsopoulos et al., 2006).

Grūtniecība. Vispārējā populācijā grūtniecība tiek uzskatīta kā protektīvs faktors pret krūts vēža attīstību, bet grūtniecība iespējams palielina risku saslimt ar krūts vēzi agrīnā vecumā (līdz 40 gadiem) (Beral and Reeves, 1993). Tas saistīts ar hipotēzi, ka olnīcu hormoni, kuri tiek producēti grūtniecības laikā ir mitogēni, un tikai paātrina krūts dziedzerī jau esošo audzēju vai atipisko šūnu grupu augšanu. Ja šādas šūnu grupas vai mikroskopiski audzēji ir krūtī jau līdz grūtniecības sākumam, tad grūtniecība (olnīcas ar mitogēnajiem hormoniem) var veicināt audzēja attīstību agrīnā vecumā (līdz 40 gadiem). Grūtniecības laikā notiek krūts dziedzera attīstība un šūnu tālāka diferenciācija, bet pēc tās šo jūtīgo, uzņēmīgo šūnu populācija samazinās (Russo, Rivera et al., 1992). Tas izskaidro kāpēc grūtniecībai ir protektīvs efekts vēlākā vecumā. Vispārējā populācijā tikai neliela daļa krūts vēža gadījumu sastopami pirms 40 gadu vecuma, tāpēc grūtniecību var uzskatīt par protektīvu faktoru. Agrīns krūts vēzis ir tipisks starp BRCA1 gēna mutāciju nesējām, jo faktiski lielākā daļa šo audzēju sastopami līdz 40 gadu vecumam. Dažos pētījumos konstatēts, ka grūtniecība ir riska faktors agrīnam krūts vēzim BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām (Johannson, Loman et al., 1998; Jernstrom, Lerman et al., 1999; Cullinane, Lubinski et al., 2005). Krūts vēža risks BRCA1 gēna mutāciju nesējām nesamazinās pat līdz 4 grūtniecībai, pēc kuras tomēr novēro niecīgu protektīvu efektu. Pat agrīnas pirmās dzemdības nav protektīvs faktors krūts vēža attīstības riska samazināšanā BRCA1 gēna mutāciju nesējām (Kotsopoulos, Lubinski et al., 2006; Narod, 2006). Savukārt, BRCA2 gēna mutāciju nesējām novēro statistiski ticamu krūts vēža riska pieaugumu ar katru nākamo grūtniecību (OR 1,17; 95% CI 1,01- 1,36; $p=0,03$).

Barošana ar krūti. Ir tikai daži ziņojumi gadījumu- kontroles pētījumos par krūts barošanu un krūts vēža risku BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām. Tajos norāda, ka barošana ir protektīvs efekts pret krūts vēža attīstību BRCA1 gēna mutāciju nesējām, bet to nenovēro attiecībā uz BRCA2 gēna mutāciju nesējām (Jernstrom, Lubinski et al., 2004; Narod, 2006). Šajos pētījumos konstatēts, ja BRCA1 gēna mutāciju nesēja ar krūti baro ilgāk nekā 1 gadu, tad krūts vēža risks ir par 40% zemāks nekā tām, kas baro īsāku laika periodu ($p=0,01$). Krūts vēža attīstības risks BRCA1 gēna mutāciju nesējām samazinās, ja dzīves laikā ir bijuši vairāki un ilgāki krūts barošanas periodi ($p=0,02$).

Olnīcu ablācija. Jau pirmajos pētījumos par krūts vēzi BRCA1 gēna mutāciju nesējām tika konstatēts, ka tā attīstības maksimums konstatējams 40- 55 gadu vecumā, bet pēc tam saslimšanas gadījumu skaits ievērojami samazinās (Narod, Goldgar et al., 1995). Šie novērojumi norādīja, ka olnīcu izdalītie hormoni ir iesaistīti krūts vēža karcinogēnēzē šīm pacientēm. Dzīves laika olnīcu vēža attīstības risks BRCA1 gēna mutāciju nesējām ir 40- 50%, bet BRCA2 gēna mutāciju nesējām- 16- 20% (Ford, Easton et al., 1995; King, Marks et al., 2003; Antoniou, Pharoah et al., 2003). Profilaktiska olnīcu ablācija šo risku samazina par 90% (Rebbeck, Levin et al., 1999; Kauff, Satagopan et al., 2002; Eisen, Lubinski et al., 2005; Narod, 2006; Domchek and Weber, 2006). Taču 2- 4% gadījumos BRCA gēnu mutāciju nesējām pēc profilaktiskas olnīcu ķirurģiskas ablācijas attīstās primāra vēderplēves karcinomatoze un/vai olvadu vēzis (Kauff, Satagopan et al., 2002; Rebbeck, Lynch et al., 2002; Casey, Synder et al., 2005). Biežāk to novēro BRCA1 gēna mutāciju nesējām. Šīm sievietēm primāra vēderplēves karcinomatoze var rasties no spleņa, mistiska olnīcu vēža perēkļa vai no jauna (*de novo*) perēkļa peritoneālajā mezotēlijā. Šādus mistiskus, klīniski bezsimptomātiskus olnīcu un olvadu vēža gadījumus konstatē 2- 10% gadījumos, veicot profilaktisku olnīcu ablāciju BRCA gēna mutāciju nesējām (Salazar, Godwin et al., 1996; Powell, Kenley et al., 2005).Tālākie pētījumi pierādīja olnīcu ablācijas protektīvo efektu, samazinot krūts vēža attīstības risku BRCA gēnu mutāciju nesējām (Rebbeck, Levin et al., 1999; Kauff, Satagopan et al., 2002; Eisen, Lubinski et al., 2005; Narod, 2006; Domchek and Weber, 2006). Krūts vēža attīstības riska samazinājums BRCA1 gēna mutāciju pozitīvajām sievietēm, kurām tika veikta šī profilaktiskā operācija, bija 56% (OR 0,44;95%CI 0,29- 0,66). Savukārt, krūts vēža attīstības riska samazinājums BRCA2 gēna mutāciju pozitīvajām sievietēm par 44% (OR 0,56; 95%CI 0,16- 1,95). Olnīcu profilaktiska ablācija efektīvāka, ja to veic līdz 40 gadu vecumam (OR 0,36; 95% CI 0,20- 0,64) nekā pēc 40

gadu vecuma (OR 0,53; 95% CI 0,30- 0,91) (Eisen, Lubinski et al., 2005). Šīs procedūras protektīvais efekts tika novērots 15 gadus pēc manipulācijas veikšanas gan BRCA1, gan BRCA2 gēnu mutāciju pozitīvajām pacientēm (OR 0,39; 95% CI 0,26- 0,57).

Tātad, var secināt, ka visu šo pētījumu rezultāti liecina, ka profilaktiska olnīcu ablācija var būt stratēģiski svarīga procedūra BRCA gēnu mutāciju nesējām, lai samazinātu krūts un olnīcu vēža attīstības risku šīm sievietēm, kaut arī jaunām sievietēm šī procedūra saistās ar akūtām un ilgstošām blakusparādībām.

Olvadu nosiešana. Olvadu nosiešanai ir protektīva pret olnīcu vēža attīstību vērsta ietekme gan vispārējā populācijā, gan starp BRCA1 gēna mutāciju nesējām (Narod, Sun et al., 2001). Pētījumā ar BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām tika konstatēts, ka olvadu nosiešanas gadījumā BRCA1 gēna mutāciju nesējām olnīcu vēža attīstības RR ir 0,39 (95% CI 0,22- 0,70), tas ir riska samazinājums par 61%, bet ja šo procedūru kombinē ar orālo kontraceptīvo līdzekļu (OKL) lietošanu, tad šis risks samazinās par 72%. Šīs parādības mehānisms nav skaidrs. Iespējams olvadu nosiešana traucē olnīcu asinsapgādi, bet šis mehānisms līdz galam nav izanalizēts. Iespējams, šī procedūra bloķē ārējās vides karcinogēnu nokļūšanu olnīcās, bet līdz šim neviens nozīmīgs karcinogēns nav identificēts. Atsevišķi autori domā, ka olnīcu vēža gadījumā malignās šūnas rodas no olvadu epitēlija un tālāk nokļūst olnīcās BRCA1 gēna mutāciju gadījumā, bet olvadu nosiešana šo ceļu pārtrauc (Piek, van Diest et al., 2001). Taču BRCA2 gēna mutāciju nesējām šī procedūra neietekmē olnīcu vēža attīstības risku (Narod, Sun et al., 2001).

Orālie kontraceptīvie līdzekļi (OKL). Starp BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām un to ārstiem valda pieņēmums, ka OKL palielina krūts vēža attīstības risku. Pētījumos, kas veikti šajā populācijā, šīs aizdomas apstiprina. Tā pētījumā par ebreju krūts vēža pacientēm un OKL lietošanu tika konstatēts, ka BRCA1 gēna mutāciju nesējas ilgstoši tos lietojušas 8 reizes biežāk nekā pacientes bez mutācijām šajā gēnā, kā rezultātā biežāk arī saslimušas ar krūts vēzi (Ursin, Henderson et al., 1997). Analizējot ģimenes krūts vēža pacientes no Minesotas (ASV), neveicot BRCA gēnu mutāciju noteikšanu, konstatēja, ka OKL lietošana saistīta ar ticamu krūts vēža riska pieaugumu starp probandu meitām un māsām (RR=3,3; 95%CI 1,6- 6,7) (Grabrick, Hartmann et al., 2000). Šis risks ir ievērojami augstāks nekā konstatēts vispārējā populācijā. Lielākajā

pasaules pētījumā par OKL lietošanu un krūts vēža attīstību konstatēts, ka šo preparātu lietošana asociējas ar RR 1,2 krūts vēža attīstībai (CGHFBC study, 1996). Salīdzinot BRCA1 gēna mutāciju nesējas, kuras nekad nav lietojušas OKL ar tām, kuras ir tos lietojušas novēroja, ka tos lietojot vismaz 5 gadus krūts vēža risks pieaug (OR 1,33; 95% CI 1,11- 1,60), ka risks pieaug, ja lietojušas pirms 30 gadu vecuma (OR 1,29; 95% CI 1,09- 1,52), kā arī risks pieaug, ja krūts vēzis attīstījies līdz 40 gadu vecumam (OR 1,38; 95% CI 1,11- 1,72) un ja sievietē šos līdzekļus lietojusi līdz 1975.gadam (vecajos OKL bija sevišķi augstas estrogēnu devas, salīdzinot ar mūsdienu preparātiem) (OR 1,42; 95% CI 1,17- 1,75) (Narod, Dube et al., 2002; Narod, 2006). Pašreiz ir uzsākti vairāki gadījumu- kontroles pētījumi par OKL lietošanu un krūts vēzi BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām.

Kaut gan OKL lietošana ir ne īpaši vēlama sakarā ar krūts vēzi veicinošu ietekmi, tomēr tie preventīvi pasargā no olnīcu vēža attīstības. Veikti vairāki gadījumu- kontroles tipa pētījumi par OKL protektīvo ietekmi pret olnīcu vēža attīstību BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām. OKL lietošana saistās ar 56% olnīcu vēža attīstības redukciju (OR 0,44; p=0,002), taču šīm sievietēm nedaudz pieaug krūts vēža attīstības risks (OR 1,2; 95% CI 1,02- 1,40) (Narod, Risch et al., 1998; Narod, Sun et al., 2001; Narod, Dube et al., 2002; Whittemore, Balise et al., 2004; Narod, 2006).

Tātad OKL lietošana būtiski samazina olnīcu vēža attīstības risku, bet nedaudz palielina krūts vēža attīstības risku, sevišķi, tos ilgstoši lietojot. Tāpēc to ordinēšanā augsta riska sievietēm jābūt piesardzīgiem, obligāti būtu jānodrošina šo sieviešu regulāra kontrole (krūšu US, MG, transvagināla mazā iegurņa US).

Tamoksifēns. Tamoksifēns ir antiestrogēnu medikaments, kas plaši tiek lietots krūts vēža ārstēšanā. Tamoksifēns sevi pierādījis arī kā vērtību riska samazināšanai augsta krūts vēža attīstības riska sievietēm ASV un Kanādā attiecībā gan uz primāru invazīvu, gan neinvazīvu vēzi, kā arī uz otras krūts vēzi. (Fisher, Costantino et al., 1998; Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group, 1998). Šā NSABP- P1 pētījuma ietvaros 288 krūts vēža pacientēm tika noteiktas BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas, kopumā 19 mutāciju nesējas tika identificētas: BRCA1- 8, no tām tamoksifēnu saņēma 5; BRCA2- 11, tamoksifēnu saņēma 3. Šādi rezultāti ļauj secināt, ka tamoksifēns ir efektīvs preventīvs līdzeklis BRCA2 gēna mutāciju nesējām, bet ne BRCA1 gēna mutāciju nesējām, kaut arī šie rezultāti un pacienšu grupa ir niecīga, lai izteiktu vispārējus secinājumus (King, Wieand et al., 2001). Lai šo populāciju pienācīgi izpētītu, būtu

nepieciešama specifiska BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesēju populācija un gadījuma-kontroles tipa pētījumi. Taču ir veikti gadījuma- kontroles tipa pētījumi attiecībā uz krūts vēža pacientēm ar BRCA1 vai BRCA2 gēnu mutācijām un otras krūts vēža attīstības iespēju, profilaktiski lietojot tamoksifēnu (Narod, Brunet et al., 2000; Narod, 2002). Šajā pētījumā lielākā daļa pacienšu bija ar estrogēnu receptoru pozitīviem primāriem krūts audzējiem. Šķiet interesanti, ka BRCA gēnu pozitīvajām un estrogēnu receptoru pozitīvajām krūts vēža pacientēm otrajā krūtī parasti attīstās estrogēnu receptoru negatīvi audzēji (Weitzel, Robson et al., 2005). Pētījuma rezultāti ir būtiski atšķirīgi no augšminētā NSABP- P1 pētījuma rezultātiem, kaut iekļauto pacienšu skaits lielāks. Tamoksifēnu lietoja 21 abpusēja un 81 vienpusēja krūts vēža pacientes. Tamoksifēns samazina otras krūts vēža attīstības risku vidēji par 55% (RR 0,45; p=0.003), starp BRCA1 pozitīvajām krūts vēža pacientēm OR bija 0,38 (95% CI 0,19- 0,74), bet starp BRCA2 pacientēm OR- 0,63 (95% CI 0,20- 1,50). Tamoksifēna protektīvais efekts tika konstatēts arī pacienšu grupā, kurā tika veikta ovariectomy (OR 0,36; 95% CI 0,07- 1,81) (Narod, Brunet et al., 2000; Narod, 2002). Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī vēlākos šo populāciju pētījumos (Gronwald, Tung et al., 2006). OR pacienšu grupā, kurā bija lietots tamoksifēns un veikta profilaktiska ovariectomy, bija 0,16 (95% CI 0,04- 0,69), kas ir ekvivalents riska samazināšanai par 84% (Narod, Brunet et al., 2000; Narod, 2002). Tas ļauj secināt, ka kombinācija-profilaktiska ovariectomy un tamoksifēna lietošana ir daudz efektīvāka nekā jebkura cita profilakse viena pati, un abas terapijas papildina viena otru. Bioloģiskā bāze šim sinerģismam nav zināma. Pētījuma rezultāti apstiprina, ka tamoksifēns kā ķīmijprofilaktisks līdzeklis indicēts BRCA mutāciju nesējām (Narod, 2002; Gronwald, Tung et al., 2006; Narod, 2006). Kaut gan vēl ir nepietiekams pētījumu skaits par tamoksifēna lomu otras krūts vēža attīstībā estrogēnu receptoru negatīvajām pacientēm.

Hormonaizvietojošā terapija (HAT). Pašreiz vēl ir maz pētījumu, kas apstiprinātu pieņēmumu par HAT kā krūts vēža riska palielinātāju augsta ģenētiska riska sievietēm. Dažos pētījumos tiek ziņots, ka HAT lietošana palielina krūts vēža attīstības iespējas sievietēm ar pozitīvu krūts vēža anamnēzi ģimenē (Steinberg, Thacker et al., 1991). Atšķirīgi rezultāti iegūti divos Eiropas pētījumos par HAT lietošanu kopā ar tamoksifēnu, kuros konstatēts, ka profilaktiski lietojot šos abus preparātus, samazinās krūts vēža attīstības risks (Powles, Eeles et al., 1998; Veronesi, Maisonneune et al., 1998). Karaliskā Mārdenas (Londona) hospitāļa pētījumā par tamoksifēna profilaksi augsta riska personām konstatēts, ka vēža attīstības risks tām,

kurās HAT bija lietojušas pirms tamoksifēna ir lielāks risks saslimt ar krūts vēzi nekā tām, kas to nav lietojušas pirms tamoksifēna (RR 1,9; p=0,04). Savukārt, ja HAT sāka lietot jau lietojot tamoksifēnu, bija ticama krūts vēža saslimstības samazināšanās (RR 0,4; p=0,01). Itāļu tamoksifēna profilaktiskas lietošanas pētījumā daļai sieviešu tika atļauts papildu lietot arī HAT preparātus. Šajā grupā tika novērota lielāka krūts vēža riska samazināšanās (RR 0,13; p=0,02) nekā pacientēm, kas lietoja tikai tamoksifēnu. Interesanti rezultāti iegūti nesēnā pētījumā par BRCA gēnu mutāciju nesējām, kurām veikta profilaktiska olnīcu ablācija, bet kastrācijas simptomu mazināšanai daļai sieviešu īslaicīgi nozīmēta HAT. Pacienšu grupā, kurām bija veikta ovariectomy un lietota HAT, novēroja lielāku krūts vēža attīstības riska samazinājumu (HR 0,37; 95% CI 0,14- 0,96) nekā pacientēm, kas nelietoja HAT (Rebbeck, Friebel et al., 2005).

Pašreiz vēl nav uzsākti pētījumi par to, vai HAT palielina krūts vēža attīstības risku BRCA1 un BRCA2 gēnu mutāciju nesējām.

Antioksidanti. Ir aizsākusies diskusija par antioksidantu izmantošanu nemedikamentozajā profilaksē BRCA gēnu mutāciju nesējām. Kafijas kā antioksidanta lietošana (6 tasītes un vairāk kofeinizētas kafijas dienā) saistās ar krūts vēža attīstības riska samazinājumu BRCA gēnu mutāciju nesējām (Kotsopoulos, Narod et al., 2005). Vēl viens no kafijas pozitīvajiem efektiem ir cirkulējošo estrogēnu metabolītu optimālu proporciju saglabāšana (Narod, 2006). Kā antioksidantus, ko varētu profilaktiski lietot BRCA gēnu mutāciju nesējas var minēt arī selēnu un zaļo tēju (Narod, 2002). Perorāla selēna uzņemšana samazina hromosomālo bojājumu rašanos, kas raksturīga mutāciju nesējām (Kowalska, Narod et al., 2005).

Pašreiz ir saprotama dažādu riska faktoru ietekme uz BRCA gēnu mutāciju nesējām. BRCA1 gēna mutāciju nesējām krūts vēža attīstības riska modifikatori saistāmi ar estrogēnu iedarbību un tās zaudēšanu. Krūts vēža attīstības risks samazinās pēc menopauzes, audzēji pamatā veidojas krūtīs un olnīcās. Krūts un olnīcu vēzis novēršams, lietojot tamoksifēnu un veicot profilaktisku ovariectomy. Kā ģenētiskie riska modifikatori minami NCOA3 un androgēnu receptori, kas iesaistīti dzimumhormonu impulsu pārraidē. Pretstatā, pierādījumi par hormonu nozīmību BRCA2 gēna mutāciju nesēju karcinogēnēzē ir ievērojami mazāk skaidri un saprotami. Audzēju spektrs BRCA2 gēna mutāciju gadījumā ir ievērojami plašāks un iekļauj audzēju tipus, kas klasiski asociējas ar eksogēniem karcinogēniem, kā melanoma un aizkuņģa dziedzera vēzis (The

Breast Cancer Linkage Consortium, 1999). Krūts vēzis skar gan sievietes, gan vīriešus un nav novērojama saslīstības samazināšanās menopauzē. Kā vienīgo riska ģenētisko modifikatoru var minēt RAD51 gēnu, kas aktīvi iesaistīts DNS radušos bojājumu novēršanā.

Patreiz vēl nav iespējams saistīt specifiskos modifikatorus ar gēnu produktu bioloģiskajām funkcijām. BRCA1 gēna mutāciju nesējām iespējamais cēlonis jutībai uz eksogēniem un endogēniem estrogēniem saistās ar BRCA1 gēna lomu estrogēnu receptoru informācijas pārraidē. BRCA1 gēns tika atrasts kā signālu bremzētājs ligandu aktivētos estrogēnos receptoros (Narod, 2002). Tas ļauj uzskatīt, ka šī funkcija ir saistīta ar DNS bojājuma mazināšanu krūtī tās straujajos proliferatīvajos attīstības periodos (pubertātē, grūtniecības laikā). BRCA1 gēna klātbūtnē estrogēni ir pieprasīti transkripcijas aktivizācijai estrogēnu receptoros α (alfa), bet šūnās ar mutantu BRCA1 gēnu šie estrogēnu receptori saņem citu transkripcijas aktivizāciju, kas ir neatkarīga no estrogēniem (Narod, 2006).

Gan BRCA1, gan BRCA2 gēni piedalās DNS dubultspirāles bojājumu atrašanās un labošanā. Šajā procesā iesaistās arī citi proteīni, kā RAD51. Šūnas ar mutantu BRCA gēnu ir ģenētiski nestabilas un ar tieksmi uz hromosomu pārkārtošanos (Combs and Gray, 1998). Mutagēnie aģenti kā smēķēšana, jonizējošais starojums un genotoksiskās ķīmikālijas var inducēt DNS dubultspirāles pārrāvumus un šāda rakstura ilgstoša vai vienreizēja lielu devu ietekme palielina vēža attīstības risku BRCA gēna mutāciju nesējām (Narod, 2002). Olnīcu vēža gadījumā riska faktori liekas līdzīgi, bet ne visi. OKL protektīvais efekts pret olnīcu vēža attīstību ir izteikts gan BRCA1, gan BRCA2 gēnu mutāciju nesējām, bet olvadū nosiešana efektīvāka BRCA1 gēna mutāciju nesējām, cēloņi šīm atšķirībām nav zināmi.

Citi reti sastopami, iedzimti ģenētiskie sindromi, kuru gadījumā var attīstīties krūts un olnīcu vēzis

Li- Fraumeni (Li- Fraumeni) sindroms

Reti sastopams sindroms, kas raksturojas ar dominantu predispozīciju uz smadzeņu audzējiem, mīksto audu un kaulaudu sarkomām, leukēmijām un adrenokortikālām karcinomām bērniem un jauniešiem, kā arī predispozīciju attīstīties krūts vēzim. Aptuveni 50% sievietēm ar šo sindromu attīstās krūts vēzis, pie kam 78% gadījumos tas attīstās līdz 45 gadu vecumam. (Li, Fraumeni et al., 1988). Krūts vēža attīstības RR šā sindroma skartajām sievietēm līdz 45 gadu vecumam ir 18.

Tomēr no visiem krūts vēža gadījumiem tas ir aptuveni 1% gadījumu, kas saistīti ar audzējsupresorgēna p53 mutāciju, kas aptuveni 75% gadījumos ir šā sindroma pamatā. P 53 mutācijas noteikšana varētu būt svarīga gadījumos, kad krūts vēzis attīstījies līdz 30 gadu vecumam (Borresen, Andersen et al., 1992). Li- Fraumeni sindroma gadījumā bieži novēro tubulāras un medulāras uzbūves audzējus.

Koudena (Cowden`s) sindroms

Rets dominantī pārmantojams sindroms ar mainīgu penetranci, saistīts ar mutāciju audzējsupresorgēnā pTEN. Predispozīcija attiecībā uz krūts vēzi ir aptuveni 50% gadījumos līdz 38 gadu vecumam, kā arī 33% no tiem ir bilaterāli. Bez tam šim sindromam raksturīgas ķermeņa ādas izmaiņas, vairogdziedzera labdabīgas un ļaundabīgas saslīmšanas, predispozīcija gastrointestinālā trakta ļaundabīgiem audzējiem un zarnu polipozei (Tsou, Teng et al., 1997).

Ruvalkaba- Mihre- Smita (Ruvalcaba- Myhre- Smith) sindroms

Klīniski ļoti tuvs Koudena sindromam, tātad arī predispozīcija krūts vēzim saglabājas, saistās ar mutācijām pTEN gēnā (Marsh, Dahia et al., 1997).

Peica- Džegersa (Peutz- Jeghers) sindroms

Dominantī pārmantojams rets sindroms saistās ar mutāciju audzējsupresorgēnā STK 11. Krūts vēža attīstības risks līdz 65 gadu vecumam ir aptuveni 54%, savukārt, olnīcu vēža (galvenokārt granulozo šūnu ļaundabīgie audzēji) attīstības risks ir aptuveni 21% (Dozois, Kempers et al., 1970; Spigelman, Murday et al., 1989). Patogēnētiski reproduktīvo orgānu jaunveidojumi tiek saistīti ar hiperestrogenizāciju, kas acīmredzot ir šā gēna mutācijas sekas. Sindromam raksturīgas tipiskas izmaiņas ādā, gļotādās, kā arī gastrointestinālā trakta polipoze.

Klainfeltera (Klinefelter`s) sindroms

Vīriešiem krūts vēzis ir reta saslīmšana, vīriešu kārtas pārstāvjiem ir tikai aptuveni 1% no sieviešu kārtas pārstāvju krūts vēža riska. Taču šis risks ir ievērojami palielināts Klainfeltera sindroma gadījumā. Līdz 3,8% no vīriešu krūts vēža gadījumu saistīti ar šo sindromu. 47XXY

kariotipa vīriešiem (šā sindroma gadījumā) krūts vēža attīstības risks ir aptuveni 7%, tas ir ekvivalents sieviešu populācijas dzīves laika riskam attiecībā uz krūts vēzi (Nadel, Koss et al., 1967).

Ataksijas- teleangektāzijas sindroms

Rets recesīvi pārmantots sindroms, saistās ar mutāciju ATM gēnā (zināmas vairāk kā 200 mutāciju), kura darbība saistīta ar šūnas cikla kontroli. Līdz 1% visu iedzīvotāju var būt šīs mutācijas nesēji - viņi var būt heterozigoti pārnēsātāji. Sindromam raksturīgi nervu sistēmas bojājumi, teleangiektāzijas, imūndeficīta stāvokļi, hematoloģiskas saslimšanas, kā arī palielināts risks saslimt ar krūts vēzi pat heterozigotā stāvoklī esošām sievietēm (relatīvais risks 3,9-6,4)(Swift, Reitnauer et al., 1987). Ar šo sindromu varētu būt saistīti aptuveni 7% no visiem krūts vēža gadījumiem sievietēm agrīnā vecumā, šīs sievietes ir ar izteiktu radioaktīvā starojuma jutību.

Pārmantotais nepolipozais resnās zarnas vēža (HNPCC vai Lynch II) sindroms

Sindroma cēlonis ir 5 gēnu mutācijas dažādās hromosomās (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 un MSH6). Pamatā raksturojas ar pārmantotu predispozīciju resnās zarnas vēža attīstībai tās labajā pusē agrīnā vecumā (ar šo sindromu saistīti 5% no visiem resnās zarnas vēža gadījumiem). Bez tam izteikts risks saslimt ar endometrija vēzi (50%) un olnīcu vēzi (17%), kā arī kuņģa vēzi (19%) (Vasen, Wijnen et al., 1996).

Muira- Tores (Muir- Torre) sindroms

To varētu uzskatīt par HNPCC sindroma paveidu. Sindroms tiek pārmantots dominantī, saistās ar mutācijām MSH2 un MLH1 gēnos. Tam raksturīgas tipiskas ādas izmaiņas, kā arī viscerālas malignomas. Krūts vēža attīstības risks līdz pat 25% gadījumos līdz 68 gadu vecumam (Schwade, Cleas et al., 2002).

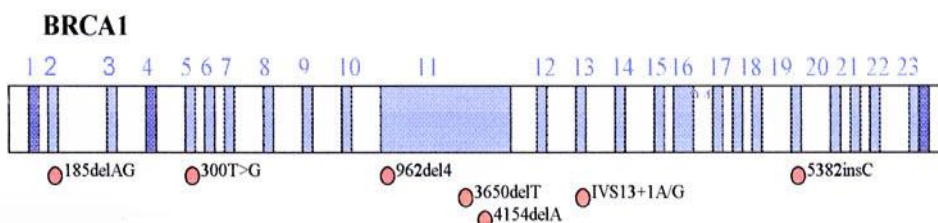
Gorlina (Gorlin) sindroms

Autosomāli dominantī pārmantojams iedzimts sindroms, kas, galvenokārt, raksturojas ar multipliemi ādas bazālo šūnu vēža perēkļiem, kas lokalizējas saules apstarotajās ķermeņa daļās. Tāpat mēdz būt dažādas iedzimtas skeleta anomālijas, smadzeņu audzēji bērnībā,

gastrointestinālā trakta polipoze, kā arī predispozīcija olnīcu audzējiem (granulozo šūnu audzēji, fibrosarkomas) sievietēm un sēklinieku audzējiem vīriešiem (Gorlin, 1995) . Cēlonis mutācija PTCH gēnā 9 hromosomā.

Situācija Latvijā

Ļaundabīgo audzēju ģenētiskā pētniecība Latvijā pateicoties LU BMC (Latvijas Universitātes Biomedicīnas Pētījumu un Studiju centrs, pašreiz APP Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un Studiju centrs) aktivitātēm aizsākta pagājušā gadsimta 90-o gadu vidū. Kopš 1997.gada, LU BMC kopīgi sadarbojoties dažādu pētījumu ietvaros ar LOC (Latvijas Onkoloģijas centrs), tiek veikta BRCA1 gēna mutāciju noteikšana krūts, olnīcu vēža, kā arī citu lokalizāciju audzēju slimniekiem, kā arī citu gēnu mutāciju noteikšana pie dažādu lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem. LU BMC laboratorijā ir noteikts BRCA1 gēna mutāciju spektrs Latvijā, kā arī konstatēts, ka divas mutācijas (5382insC un 4154delA) sastopamas vairāk nekā 80% gadījumā. Konstatēts, ka pacientes BRCA1 gēna mutāciju gadījumā ar krūts vēzi saslimst agrīnākā vecumā nekā ar olnīcu vēzi. Kopumā konstatētas septiņas patoģenētiski būtiskas BRCA1 gēna mutācijas – 5382insC, 4154delA, 300A>G, 3650delT, 185delAG, 962del4, 4476+1G>A (skat.4.att.), kas viennozīmīgi var būt cēlonis krūts un olnīcu vēža, kā arī citu ļaundabīgu audzēju attīstībā (Csokay, Tihomirova et al., 1999; Tihomirova, Sinicka et al., 2005; Sinicka, Tihomirova et al., 2005). Bez tam vēl konstatētas četras neklasificētas BRCA1 gēna mutācijas un 10 šā gēna polimorfismi, kuru klīniskā nozīmība pagaidām vēl neskaidra un kurus nepieskaita klīniski patogēnu mutāciju skaitam.



4. attēls. BRCA1 gēna patogēno mutāciju spektrs Latvijas populācijā

Nelielam skaitam slimnieču (42 sievietēm), kurām netika atrastas BRCA1 gēna mutācijas, bet kurām bija nelabvēlīga iedzimtība, tika veikta BRCA2 gēna analīze un CHEK2 gēna nozīmīgākās mutācijas 1100delC meklēšana (Sinicka, Tihomirova et al., 2005). Tā veikta 42 krūts un olnīcu vēža pacientei Itālijā kopīgu ģenētisku pētījumu ietvaros, jo Latvijā BRCA2 un CHEK2 gēnu mutāciju noteikšana vēl nav uzsākta. BRCA2 gēnā tika atrastas piecas neklasificētas mutācijas un deviņi šā gēna polimorfismi, kuru klīniskā nozīmība nav skaidra. BRCA2 gēna patogēnas mutācijas netika atrastas. Veicot CHEK2 gēna 1100delC mutācijas meklēšanu tika konstatēta viena krūts vēža paciente (35 gadu veca) mutācijas nesēja, kurai bija izteikti pozitīva ģimenes krūts vēža anamnēze (3 krūts vēža gadījumi ģimenē). Faktiski tas norāda, ka mutācijām CHEK2 gēnā varētu būt saistība ar iedzimtu krūts vēzi Latvijā. Savukārt, mutācijām BRCA2 gēnā nav saistības ar iedzimtu krūts un olnīcu vēzi Latvijā, tas faktiski apstiprina novērojumus Krievijā un Polijā (Gorski, Byrski et al., 2000; Tereschenko, Basham et al., 2002; Loginova, Pospekhova et al., 2003), kur tāpat kā Latvijā iedzimts krūts un olnīcu vēzis pamatā saistās ar mutācijām BRCA1 gēnā.

Situācijas kopaina

Pašreiz liekas cerīgi, ka iegūtās zināšanas par gēnu un apkārtējās vides un gēnu- gēna mijiedarbībām novedušas pie jaunām profilaktisko pasākumu stratēģijām BRCA gēna mutāciju nesējām. Pašreiz ķīmijprofilakse (tamoksifēna un citu antiestrogēnu lietošana augsta riska personām), to kombinējot ar regulāriem izmeklējumiem (ultraskaņas izmeklēšanu krūtīm, mamogrāfiju, neskaidros gadījumos lietojot arī kodolmagnētiskās rezonanses izmeklējumus), dod cerības panākt nozīmīgu krūts vēža riska samazināšanos, ēnā atstājot profilaktiskās mastektomijas (krūts vēža attīstības risku samazina par vairāk kā 90%, bet psiholoģiski smaga operācija, kaut bieži tiek veikta tūlītēja krūšu rekonstruktīva operācija). Tomēr vēl ir nepieciešams identificēt optimālu medikamentu un to lietošanas indikācijas. Joprojām paliek vairāki neatbildēti jautājumi, nav pilnīgi saprasta saistība starp ER stāvokli un hormonu ietekmi uz tiem. Pielietotās ķīmijprofilakses shēmas balstītas uz estrogēnu signālsistēmas pārtraukšanu-

ieskaitot receptoru bloķēšanu, aromatāžu inhibēšanu ar medikamentiem, un ķīmisku vai ķirurģisku olnīcu ablāciju. Viss augšminētais liecina, ka estrogēnu bloķēšana ir efektīva profilakse ER pozitīviem krūts audzējiem, bet liekas, ka tā nav BRCA1 gēna mutāciju nesējām, kur pamatā ir ER negatīvi audzēji. Pētījumos apstiprinājies, ka šis preparāts samazina otras krūts vēža attīstību arī ER negatīvām pacientēm. Faktiski tas viss liecina, ka ķīmijprofilakse ar tamoksifēnu ir rekomendējama visām krūts vēža augsta riska pacientēm (Narod, 2002). Nesen veiktie epidemioloģiskie pētījumi pierāda, ka tamoksifēna un overektomijas protektīvais efekts krūts vēža attīstības novēršanā var būt neatkarīgs viens no otra un viens otru papildinošs (Narod, Brunet et al., 2000). Nākotnē būtu svarīgi noskaidrot šo profilaktisko pasākumu efektivitātes bioloģisko bāzi. Tāpat vajadzētu noskaidrot vai tamoksifēns pagarina dzīvildzi ER negatīvajām BRCA1 gēna mutāciju izsuktajām krūts vēža pacientēm to lietojot. Olnīcu ablācija vairāk nekā 90% samazina risku saslimt ar olnīcu vēzi BRCA gēnu mutāciju nesējām, kā arī par 50% samazina krūts vēža attīstības risku. OKL būtiski samazina risku (vairāk kā 50%) saslimt ar olnīcu vēzi, bet nedaudz palielina risku saslimt ar krūts vēzi (OR 1,2). Tādēļ BRCA gēnu mutāciju nesējām varētu rekomendēt OKL lietošanu līdz bērnu piedzimšanai, bet pēc tam veikt ovarektomiju, vēlams pirms 40 gadu vecuma (Domchek and Weber, 2006). Lai mazinātu kastrācijas izraisītos subjektīvos traucējumus, īslaicīgi varētu lietot HAT preparātus, kas olnīcu ablāciju padarītu panesamu jebkurai augsta riska sievietei.

Ir nepieciešami jauni prospektīvi pētījumi par jaunu ķīmijprofilakses medikamentu pielietošanu augsta riska krūts vēža pacientēm. Tajos vajadzētu iekļaut selektīvos ER modulatorus (SERMS kā raloksifēnu), gonadotropīn- relizinghormonu (GnRH) agonistus un aromatāžu inhibitorus. Pilnīgi iespējams, ka viens vai vairāki medikamenti no šīm grupām būs efektīvāki un ar mazāku toksicitāti nekā līdz šim visvairāk lietotais tamoksifēns.

Mērķis nākotnei, panākt situāciju, lai krūts un olnīcu vēža attīstības risku augsta riska pacientēm varētu noteikt individuāli, vienlaicīgi ņemot vērā visus riska faktoros, ieskaitot vecumu, mutācijas tipu un lokalizāciju, reproduktīvo vēsturi, eksogēnu hormonu lietošanu un genotipējot nozīmīgākos modificētājgēnus. Pašreiz, ņemot vērā konkrētā indivīda riska pakāpi, sievietei varētu izvēlēties intensīvu kontroli, ķīmijprofilaksi ar medikamentiem vai profilaktisku ķirurģiju. Intensīva kontrole sievietēm, kurām konstatētas BRCA gēnu mutācijas, bet kuras nav saslimušas, sevī ietver ultraskaņas, kodolmagnētiskās rezonanses (MRI) vai mamogrāfijas izmeklējumus krūtīm, ultraskaņas izmeklējumus mazajam iegurnim ar audzēja marķera CA125

noteikšanu, veicot tos 1- 2 reizes gadā un izmeklējumu uzsākšana 5 gadus ātrāk nekā saslimusi jaunākā ģimenes locekle vai arī no 25 gadu vecuma. Pacientēm, kuras slimo ar krūts vēzi un ir BRCA gēnu mutācijas nesējas, rekomendējama arī otras krūts mastektomija, jo krūts vēža attīstības risks otrā krūtī ir 64% (Domchek and Weber, 2006; Narod, 2006).

Darba mērķis

Izpētīt 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.

Materiāls un metodes

Pētījuma tips un ētikas komisijas atļauja

Pētījumi notika ar Latvijas Centrālās Medicīnas Ētikas Komisijas atļauju (30.08.1999.Nr.10) un AML Ētikas Komisijas atļauju (30.11.2000).

Pētījuma tips: slimnīcas gadījuma kontroles pētījums.

Pētījuma populācija

Pētījumā iekļāvām 317 slimnieces, kas sakarā ar krūts un/vai olnīcu vēzi ārstējušās Latvijas Onkoloģijas centra ķirurģijas vai ķīmijterapijas blokā laika posmā no 1998. līdz 2004.gadam. Pamatnosacījums iekļaušanai pētījumā bija slimnieces rakstiska piekrišana savu audu (divu stobriņu jeb 14ml perifērisko venozo asiņu) ģenētiskai izmeklēšanai. Pētījumā centāmies vairāk iesaistīt premenopauzāla un perimenopauzāla vecuma krūts un/vai olnīcu vēža pacientes, kā arī sievietes ar pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi, jo BRCA1 gēna mutāciju gadījumā raksturīga saslimšana agrīnākā vecumā nekā vispārējā populācijā. Pētījumā iekļāvām 209 krūts vēža pacientes. Šajā pacienšu grupā saslimšanas vecums bija no 19 līdz 71 gadiem. Divas no šīs grupas bija asinsradnieces- māte un meita ar vienlaicīgi diagnosticētiem krūts audzējiem. Bez tam pētījumā iekļāvām arī 108 olnīcu vēža pacientes. Olnīcu vēža pacienšu grupā saslimšanas vecums bija no 25 līdz 72 gadiem. Visām pacientēm ļaundabīgā audzēja diagnoze bija morfoloģiski verificētā, un katrs gadījums apstiprināts Latvijas Vēža reģistra datu bāzē. No pētījumā iekļautajām 13 pacientēm bija gan krūts, gan olnīcu vēzis. 19 pacientēm bija abpusējs krūts vēzis, pie kam 3 no tām tas bija vienlaicīgi abos krūts dziedzeros. 2 pacientēm bija abpusējs krūts vēzis, kā arī olnīcu vēzis, respektīvi, 3 ļaundabīgi audzēji katrai. Pētījuma sākumposmā pacientēm tika veikta visa BRCA gēna analīze, kas ļāva noteikt šā gēna mutāciju spektru Latvijā. Šajā grupā iekļāvām 75 krūts vēža un 24 olnīcu vēža pacientes.

Nākamajā BRCA1 gēna mutāciju izpētes posmā veicām dominējošo, patogēno šā gēna mutāciju noteikšanu krūts un olnīcu vēža slimniecēm. Šajā grupā bija 134 krūts vēža un 84 olnīcu

vēža pacientes. Otrais pētījuma etaps saistījās ar Latvijas Genoma datubāzes veidošanas pilotprojektu, kura ietvaros BRCA1 gēna mutācijas varēja noteikt arī asinsradiniekiem, kuri paši to vēlējās. Tā pētījumā tika iekļautas vēl 11 krūts vēža pacienšu asinsradnieces ar vai bez personīgās un/vai ģimenes onkoloģiskās vēstures.

BRCA1 gēna piecu izplatītāko patogēno mutāciju skrīnings tika veikts sekojošam skaitam pacienšu:

- 5382insC mutācija noteikta 134 krūts un 84 olnīcu vēža pacientēm;
- 4154delA mutācija- 134 krūts un 84 olnīcu vēža pacientēm;
- 300T>G mutācija- 60 krūts un 52 olnīcu vēža pacientēm;
- 185delAG mutācija- 58 krūts un 33 olnīcu vēža pacientēm;
- 962del4 mutācija- 20 krūts un 21 olnīcu vēža pacientēm.

Slimību vēstures

No slimības vēsturu ierakstiem visām 317 pacientēm tika iegūta informācija par diagnozi, slimības stadiju, audzēja morfoloģiju, hormonreceptoru atradni (krūts vēža gadījumā), audzēju marķieru- CA125 (olnīcu vēža gadījumā) līmeni asinīs, saņemto un turpmāk rekomendēto terapiju, kā arī saslimšanas vecumu. Slimību vēsturēs radām atbildi par citu vai tās pašas lokalizācijas onkoloģisko saslimšanu esamību pacientei un saņemto ārstēšanu tās sakarā, kā arī tika iegūti pacienšu antropometriskie radītāji, aprēķināts pacienšu KMI (ķermeņa masas indekss). Vēl tika reģistrētas arī slimnieču asins grupas. Izmantojot Latvijas Vēža slimnieku reģistra datu bāzi analizēta pētījuma pacienšu dzīvildze, to nosakot līdz 2006.gada beigām (31.12.2006).

Pacienšu anketēšana

Visām 317 pacientēm, kas piekrita ģenētiskajai izmeklēšanai, tika izdalītas anketas, kurās bija nepieciešams atbildēt uz jautājumiem, kas saistījās ar asinsradnieku onkoloģiskajām saslimšanām ģimenē. Mūs interesēja tēva, mātes, brāļu, māsu, bērnu, brālēnu, māsīcu, tēvamāsu, mātesmāsu, tēvabrāļu, mātesbrāļu un vecvecāku iespējamās onkoloģiskās saslimšanas. Gadījumos, kad ģimenē tika konstatēts krūts un/vai olnīcu vēzis, mūs interesēja šo asinsradnieku saslimšanas vecums. Onkoloģisko saslimšanu gadījumā interesēja šo cilvēku personas dati, lai varētu tos pārbaudīt Latvijas Vēža reģistra datu bāzē. Tomēr jāatzīst, ka daudzu pētījuma pacienšu asinsradnieki dzīvo vai dzīvoja ārpus Latvijas, līdz ar to viņu saslimšanu esamību objektīvi pārbaudīt praktiski neiespējami. Tā kā pamatā nācās paļauties tikai uz pacienta aptaujas objektivitāti.

Ciltskoks

317 krūts un olnīcu vēža pacientēm, ņemot vērā pacienšu anketu atbildes, kā arī papildus uzdodot mērķtiecīgus jautājumus, tika zīmēti dzimtu ciltskoki, atspoguļojot tajos onkoloģisko saslimšanu gadījumus, tāpat miršanas gadījumus trijās paaudzēs. Tika analizēts gan tēva, gan mātes ciltskoka zars, kā arī slimnieču pēcnācēji.

Mutāciju noteikšana

DNS izolēšana

DNS no perifēro asiņu limfocītiem tika izdalīta ar standarta fenola- hloroforma metodi vai ar izsālīšanu bez fermentu izmantošanas.

BRCA1 mutāciju detektēšana

2.- 10. un 12.- 24. eksoni tika amplificēti, izmantojot publicētās praimeru sekvences (Friedman, Ostermeyer et al., 1994), 11. eksons- izmantojot praimerus no BIC datu bāzes (<http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic>). DNS tika amplificēts izmantojot Fermentas (Lietuva) Taq polimerāzi un reaģentus.

Mutāciju analīze tika veikta ar SSCP un HD analīzes metodēm. 5382insC mutācijas skrīningam izmantota F- SSCP metode. Amplificētie fragmenti tika analizēti, izmantojot ABI PRISM 310 automātisko DNS analizatoru.

Fragmenti ar atrastām atšķirībām tika sekvencēti izmantojot Big Dye sekvencēšanas reaģentus (Applied Biosystems) un analizēti, izmantojot ABI PRISM 3100 automātisko DNS analizatoru.

Datu apstrādes statistiskās metodes

Datu analīzes mērķis pētījumā bija izvērtēt un prognozēt dažādu iedzimtības faktoru lomu krūts un olnīcu vēža riska personu apzināšanā, lietojot to izvērtēšanā adekvātas 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 (Altman, 1991; Altman, 2000) izstrādāto datorprogrammu ticamības intervālu analīzei *CIA*.

Grupu raksturošanai lietojām vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes (Altman, 1991; Altman, 2000; Teibe and Berķis, 2001). Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķinājām centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko, mediānu) un izkļaides rādītājus (standartnovirzi un standartkļūdu, normēto novirzi, asimetrijas un ekscesa rādītājus).

Statistikai analīzei izmantojām divu vai vairāku klašu salīdzināšanas matemātiskās metodes, kas ļāva salīdzināt dažādas pacienšu grupas, kuras atšķir kāda konkrēta aprakstoša pazīme. Divu pacienšu grupu salīdzināšanai izmantojām neatkarīgu izlašu *t*- testu. Daudzos gadījumos bija nepieciešams salīdzināt vairākas pacienšu grupas. Šajos gadījumos izmantojām viena faktora dispersiju analīzi (ANOVA) (Christensen, 1996; Pagano and Gauvreau, 2000). Tā kā aprēķini veikti, izmantojot programmu *SPSS*, tad izdrukas rezultātos ir redzams nulles hipotēzes noraidīšanas būtiskuma (nozīmības) līmenis *p*.

Iegūtās proporcijas (daļas) statistiski izvērtējām pēc Fišera (χ^2) kritērija. Proporciju izvērtēšanai izmantojām arī 95% ticamības intervāla aprēķināšanu, ko veicām *CIA* programmā (Altman, 1991; Altman, 2000; Teibe and Berķis, 2001).

Divu mērijumu sēriju salīdzināšanai izmantojām lineārās regresijas analīzi un dažādas statistikas metodes, ar kuru palīdzību varējām salīdzināt iegūtos rezultātus.

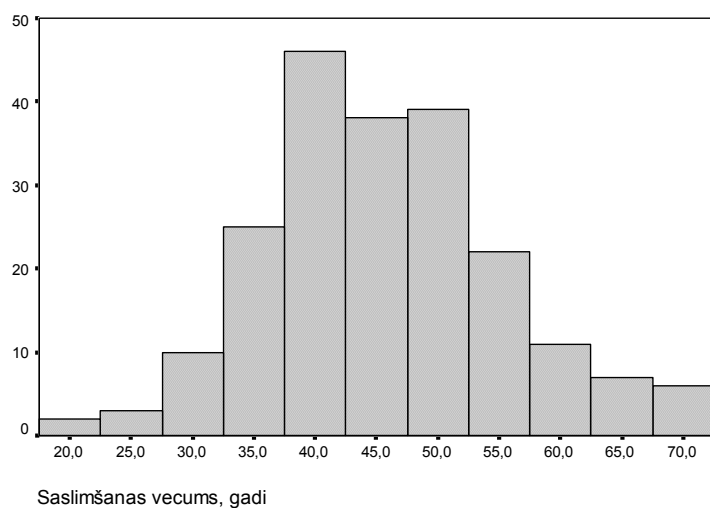
Tāpat izmantojot *SPSS* programmatūras iespējas veicām dzīvildzes analīzi dažādu riska grupu ietvaros un starp tām. Dzīvildze ir varbūtība izdzīvot ilgāk par kaut kādu laika momentu, skaitot no novērošanas sākuma. Dzīvildzes pētījumam ir jāapmierina sekojoši nosacījumi: visiem novērojumiem jābūt zināmam novērojuma sākuma laikam; visiem novērojumiem jābūt zināmiem novērojuma nobeiguma laikam, piemēram, „izdzīvojis” vai „miris”; novērojamo atlasei ir jābūt nejaušai. *SPSS* programmatūrā dzīvildzes aprēķināšanai izmanto Kaplana- Meijera metodi (Matthews and Farewell, 1988).

Rezultāti

Krūts vēža pacientes

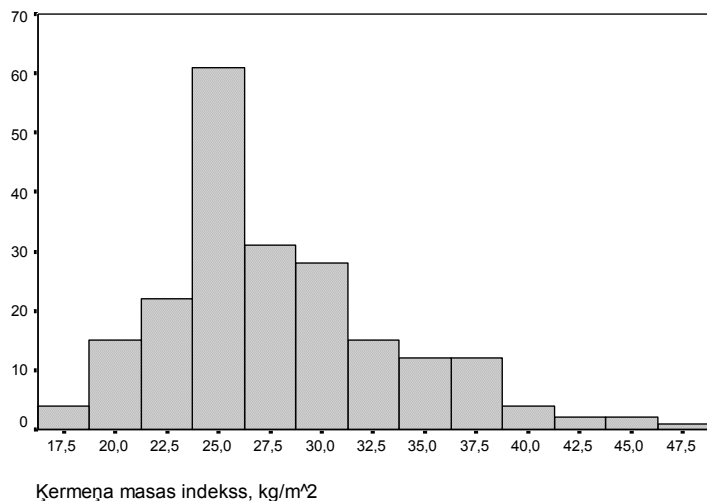
Vispārīgs pacienšu raksturojums

Krūts vēža slimnieču grupā vidējais saslimšanas vecums bija $45,8 \pm 9,9$ gadi. Pacienšu sadalījuma histogramma pēc saslimšanas vecuma redzama 5.attēlā. Lielākā daļa darbā iekļautās krūts vēža pacientes bija saslimušas līdz menopauzei (līdz 50 gadu vecumam)- 152 sievietes jeb 72,7%.



5. attēls. Krūts vēža pacienšu sadalījums pēc saslimšanas vecuma.

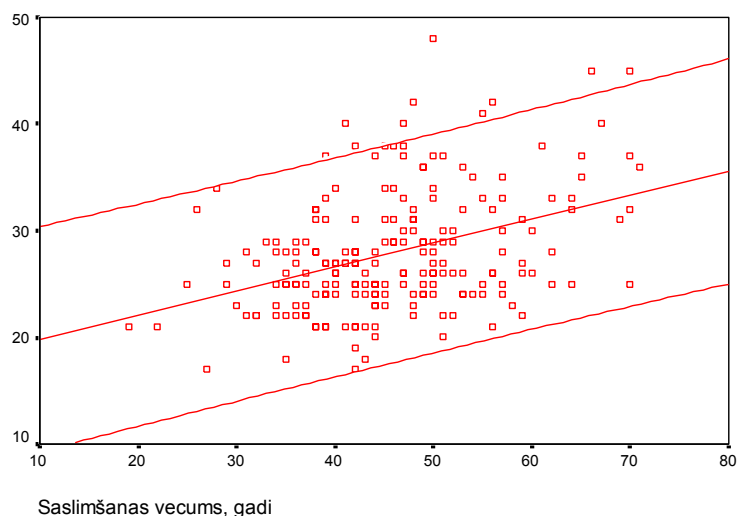
Par cik no slimības vēsturēm ieguvām krūts vēža pacienšu antropometriskos parametrus, tad varējām aprēķināt KMI un 6.attēlā redzams pacienšu sadalījums, ņemot vērā KMI . Šajā slimnieču grupā tas bija robežās no 17 līdz 48 kg/m^2 , bet vidējais KMI $27,9 \pm 5,6$ kg/m^2 . Krūts vēža pacienšu kopā novērojama sieviešu tendence būt korpulentām.



6. attēls. Krūts vēža pacienšu sadalījums pēc ĶMI.

Meklēta korelācija starp krūts vēža pacienšu saslimšanas vecumu un ĶMI, izmantojot lineārās regresijas analīzi. 7.attēlā redzams šīs sakarības vizuālais attēlojums, kā redzams arī lineārās regresijas taisne norāda uz liekā svara problēmām šajā pacienšu grupā, kur redzams, ka pieaugot vecumam palielinās korpulences tendence. Izmantojot lineārās regresijas metodi ieguvām ĶMI noteikšanas vienādojumu un tā koeficienti ir statistiski ticami ($p < 0,01$):

$$\text{ĶMI}(\text{kg/m}^2) = (17,58 \pm 1,71) + (0,23 \pm 0,04) \times \text{vec}(\text{gadi})$$



7. attēls. Sakarība starp krūts vēža pacienšu saslimšanas vecumu un ĶMI.

Pacienšu sadalījumu pēc slimības stadijām gan mutāciju nesējām, gan bez tām var redzēt 3.tabulā. Faktiski tas neatšķiras slimniecēm ar un bez mutācijām BRCA1 gēnā.

3. tabula.

Krūts vēža pacienšu sadalījums slimības stadijās un BRCA1 gēna mutāciju atradne

Stadija	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
I	38	21,1	4	13,8	42	20,1
II	96	53,4	18	62,1	114	54,6
III	40	22,2	5	17,2	45	21,5
IV	6	3,3	2	6,9	8	3,8
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Pētījumā salīdzinājām slimību stadijas slimniecēm ar pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi ar tām, kurām anamnēstiski neieguvām informāciju par krūts, olnīcu vēzi ģimenē (sk. 4. tab.)

4. tabula.

Krūts vēža pacienšu sadalījums slimības stadijās un ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze

Stadija	BC/OC ģimenē				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
I	28	19,6	14	21,2	42	20,1
II	76	53,1	38	57,6	114	54,6
III	34	23,8	11	16,7	45	21,5
IV	5	3,5	3	4,5	8	3,8
Kopā	143	100,0	66	100,0	209	100,0

Kā redzams 3. un 4. tabulā nav būtiskas atšķirības slimnieču sadalījumā, ņemot vērā slimības stadiju, slimniecēm ar vai bez BRCA1 gēna mutācijām, kā arī ar pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi vai bez tās.

Dominējošais audzēja tips bija vadu vēzis- 67% gadījumu, bet sastopamas arī citas krūts audzēju morfoloģiskās formas (sk. 5.tab.). Faktiski audzēju histoloģisko tipu sadalījums mutāciju nesējām

un slimniecēm bez tām ir līdzīgs, vienīgi mutāciju nesēju vidū medulāras uzbūves audzēji novērojami biežāk. Šajā krūts vēža pacienšu grupā medulāras uzbūves audzēju gadījumos ir būtiski palielināts risks atrast BRCA1 mutāciju, jo OR=5,6 (95%CI 1,16- 26,33) un RR=3,56 (95%CI 1,57- 8,05), un tas ir statistiski ticami $p= 0,0067$.

5. tabula.

Audzēju histoloģiskie tipi un mutāciju atradne BRCA1 gēnā

Histoloģija	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav zināma	7	3,9	1	3,4	8	3,8
Vadu	123	68,3	17	58,6	140	67,0
Daiviņu	30	16,7	6	20,7	36	17,2
Medulārs	5	2,8	4	13,8	9	4,3
Vadu un daiviņu			1	3,4	1	0,5
Cits	15	8,3			15	7,2
Kopā	180	100,0	29	100,0	209,0	100,0

Šajā pacienšu grupā estrogēnu receptori pozitīvi bija 40,7% gadījumu, bet progesterona receptori pozitīvi bija 43,1% gadījumu. Kaut arī šeit vērojamas atšķirības starp pacienšu grupām ar un bez BRCA1 gēna mutācijām (sk. 6.,7.tab.).

6. tabula.

Estrogēnu receptori krūts vēža pacientēm un mutācijas BRCA1 gēnā

Estrogēnu receptori	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav zināmi	16	8,9	2	6,9	18	8,6
Pozitīvi	81	45,0	4	13,8	85	40,7
Negatīvi	83	46,1	23	79,3	106	50,7
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Progesterona receptori krūts vēža pacientēm un mutācijas BRCA1 gēnā

Progesterona receptori	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav zināmi	16	8,9	2	6,9	18	8,6
Pozitīvi	84	46,7	6	20,7	90	43,1
Negatīvi	80	44,4	21	72,4	101	48,3
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Estrogēnu un progesterona receptoru atradnes sadalījums ir atšķirīgs slimniecēm ar BRCA1 mutāciju un kurām tās nav. Šī sadalījuma atšķirība ir statistiski ticama gan estrogēnu ($p=0,003$; $\chi^2=11,52$), gan progesterona receptoriem ($p=0,018$; $\chi^2=8,07$). Tas apstiprina medicīniskajā periodikā aprakstīto, ka BRCA1 izraisītie krūts audzēji visbiežāk ir hormonreceptoru negatīvi. Nelielai daļai slimnieču (18 sievietēm jeb 8,6%) hormonu receptori nebija zināmi. Tas skaidrojams ar to, ka daļa sieviešu saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, pirms kuras audzēja morfoloģiskā verifikācija tika veikta tikai citoloģiski bez receptoru noteikšanas, kā arī dažas pacientes ar krūts vēzi bija saslimušas laikā, kad hormonu receptorus nenoteica.

Par cik no slimību vēsturēm ieguvām informāciju par slimnieču asins grupām, tad analizējām to korelāciju ar BRCA1 mutācijas esamību slimniecei (sk. 8.tab.).

Kā redzams tabulā, tad O asins grupas īpatsvars BRCA1 mutāciju nesējām ir lielāks nekā pacientēm bez tām. Noteicām OR un RR attiecībā uz O asins grupu kā riska faktoru BRCA1 mutācijas esamībai šajā populācijā. OR=1,84(95%CI 0,76- 4,41), bet RR=1,67(95%CI 0,85- 3,29) it kā nedaudz lielāks risks O asins grupas gadījumā, taču nav statistiski ticams ($p=0,13$; $\chi^2=2,21$).

8. tabula.

Krūts vēža pacienšu asins grupas un BRCA1 mutāciju atradne

Asins grupa	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav zināma	33	18,3	1	3,4	34	16,3
O	50	27,8	12	41,4	62	29,7
A	58	32,2	9	31,0	67	32,1
B	27	15,0	4	13,8	31	14,8
AB	12	6,7	3	10,3	15	7,2
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Pētījumā tika analizēta arī pacienšu ārstēšana, to sadalījums dažādās terapijas grupās redzams 9.tabulā.

9. tabula.

Krūts vēža pacienšu ārstēšana

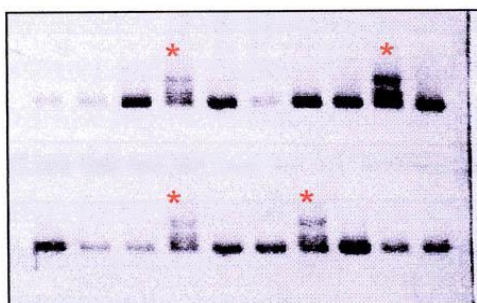
Ārstēšana	N	%
Operācija	9	4,3
Operācija+Ķīmijterapija	25	12,0
Operācija+Ķīmijterapija+Staru terapija	150	71,8
Operācija+Hormonterapija	3	1,4
Operācija+Staru terapija+Hormonterapija	15	7,2
Paliatīva Ķīmijterapija	4	1,9
Abpusēja Operācija+Ķīmijterapija+Staru terapija	3	1,4
Kopā	209	100,0

Kopumā tika konstatētas 29 BRCA1 gēna patoģenētiski būtisku mutāciju nesējas 209 (13,9%) krūts vēža pacienšu grupā (sk.10.tab.). Šajā pētījumā tika konstatētas piecas no septiņām Latvijā konstatētajām patoģenajām BRCA1 gēna mutācijām. Vizuāla mutācijas pierādīšana genā redzama 8., 9. attēlos.

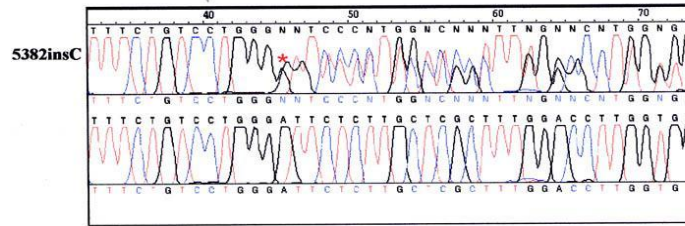
10. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju spektrs pētītajā krūts vēža slimnieču populācijā

BRCA1 gēna mutācijas	N	%	Kopā
			%
5382insC	16	7,7	55,2
4154delA	9	4,3	31,0
300T>G	2	1,0	6,9
185delAG	1	0,5	3,4
962del4	1	0,5	3,4
Kopā	29	13,9	100,0
Nav mutācijas	180	86,1	
Kopā	209	100,0	



8. attēls. BRCA1 gēna 20 eksona mutācija 5382insC noteikta ar heterodupleksu analīzi ().



9. attēls. Sekvenēšana ar ABI PRISM 3100 automātisko DNS analizatoru un 5382insC mutācijas atradne().

Salīdzinājām saslimšanas vecumus pacientēm ar biežāk sastopamajām mutācijām (sk. 11.tab.).

11. tabula.

Saslimšanas vecums krūts vēža pacientēm ar un bez BRCA1 gēna mutācijām, un biežāko BRCA1 mutāciju gadījumā

Pacienšu grupas	N	Sasl.vec.	Vid.sasl.vec.	SD	SEM
Nav mutācijas	180	19- 71	46,64	9,71	0,724
BRCA1 mut.	29	22- 62	40,17	10,86	2,017
5382insC	16	33- 60	41,13	10,31	2,577
4154delA	9	29- 62	40,77	11,24	3,748

Redzams, ka saslimšanas vecumi (gan vidējie, gan vispārējie) izplatītāko BRCA1 gēna mutāciju gadījumos neatšķiras, bet tie būtiski atšķiras slimniecēm ar un bez mutācijām BRCA1 gēnā.

Ģimenes onkoloģiskā anamnēze

Analizējām ģimenes onkoloģisko anamnēzi asinsradiniekiem. Kopumā tā bija pozitīva 137 slimnieci (65,6%), bet negatīva 72 sievietēm (34,4%). No pētījumā iesaistītajām 209 krūts vēža pacientēm, vēzis tēvam bijis 35 pacientēm (16,7%), bet 69 (33%) pacienšu mātēm. Biežākā lokalizācija bija krūts vēzis. Analizējot brāļu anamnēzi, astoņiem (3,8%) tā bijusi pozitīva un konstatēti dažādu lokalizāciju audzēji. Savukārt, 21 pacienšu māsai (10%) bijis vēzis. No pacienšu bērniem tikai vienā gadījumā bija pozitīva anamnēze – vairogdziedzera vēzis pacientes

meitai, kuras mātei bijuši trīs lokalizāciju audzēji: krūts, resnās zarnas un urīnpūšļa vēzis. Vēzis anamnēzē slimnieču tēvabrāļiem un mātesbrāļiem bijis 11 gadījumos (5,3%). Slimnieču mātesmāsām un tēvamāsām (tantēm) līdzīgi kā mātēm konstatējam samērā biežu pozitīvu ģimenes anamnēzi- 44 gadījumos (21,1%). Ievācot ziņas par brālēniem un māsīcām, tikai 16 gadījumos (7,7%) bija pozitīva onkoloģiskā vēsture. Vectēviem tika konstatēti 18 onkoloģisko saslimšanu gadījumi (8,6%). Savukārt, vecaimātei ļaundabīgas saslimšanas konstatējam divas reizes biežāk nekā vectēviem- 33 gadījumos (15,8%). Biežāko audzēju lokalizāciju un to procentuālo īpatsvaru asinsradinieku ļaundabīgo saslimšanu spektrā skatīt 12. tabulā.

12. tabula.

Biežākās audzēju lokalizācijas asinsradiniekiem

RADNIECĪBA	BC		OC		UC		CC		SC		LC		PC		PrC	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MĀTE	31	44,9	7	10,1	7	10,1	7	10,1	4	5,8	1	1,4	5	7,2		
TĒVS							7	20,0	4	11,4	6	17,1	3	8,6	4	11,4
MĀSA	12	57,2	2	9,5	3	14,3	1	4,8					1	4,8		
TANTE	20	45,5	2	4,5	5	11,4	1	2,3	3	6,8						
MĀSĪCA	4	25,0			4	25,0										
VECTĒVS									7	38,9			1	5,6	4	22,3
VECĀMĀTE	7	21,2	2	6,1	6	18,2	2	6,0	5	15,2	3	9,1	1	3,0		

Paskaidrojumi tabulai: BC-krūts vēzis, OC-olnīcu vēzis, UC-dzemes ķermeņa un kakliņa vēzis, CC-kolorektālais vēzis, SC-kuņģa vēzis, LC-plaušu vēzis, PC-aizkuņģa dziedzera vēzis, PrC-prostatas vēzis.

No pacientēm bija grūti objektīvi ievākt un precizēt informāciju par ginekoloģiskajiem ļaundabīgajiem audzējiem ģimenē, jo bieži vien dzemes ķermeņa un dzemes kakliņa, kā arī olnīcu vēzis pacientēm asociējās ar vienu un to pašu.

It īpaši mūs interesēja, cik ģimeņu ir ar pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi. Kā arī cik ģimeņu ir ar vienu, diviem, trijiem un četriem krūts **un/vai** olnīcu vēža gadījumiem, un cik ar krūts **vai** olnīcu **vai arī** abu lokalizāciju audzējiem, kā arī to saistība ar BRCA1 gēna mutācijas atradni (sk. 13., 14., 15. tab.).

13. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecei un BRCA1 gēna mutācijas atradne

Asins radniece ar krūts un/vai olnīcu CA	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

Kā redzams 12. tabulā, tad sadalījums vai ģimenē ir pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze vai nē ir atšķirīgs sievietēm ar BRCA1 gēna mutāciju un bez tās.

14. tabula.

Krūts **un/vai** olnīcu vēža gadījumu skaits ģimenēs un BRCA1 mutācijas atradne

Asinsradnieces	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	129	71,7	14	48,3	143	68,4
1 BC/OC	32	17,7	10	34,4	42	20,1
2 BC/OC	17	9,4	3	10,3	20	9,6
3 BC/OC	2	1,2	1	3,5	3	1,4
4 BC/OC			1	3,5	1	0,5
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

14. tabulā redzamajos rezultātos varam konstatēt, ka 24 augsta riska ģimenēs (vismaz divi un vairāk krūts un/vai olnīcu vēža gadījumi ģimenē) tika atklātas piecas jeb 20,8% BRCA1 mutācijas nesējas, 42 vidēja riska ģimenēs (viena krūts un/vai olnīcu vēža gadījums) atklātas desmit jeb 23,8% mutāciju nesējas, bet 143 ģimenēs bez pozitīvas krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzes konstatēja 14 jeb 9,8% mutāciju nesēju. Šie pēdējās grupas rezultāti nesaskan ar

medicīniskajā periodikā minēto mazo BRCA1 mutāciju nesēju īpatsvaru sporādiska krūts vēža gadījumā.

15. tabula.

Krūts **vai** olnīcu **vai arī** abu lokalizāciju vēža gadījumi ģimenē un BRCA1 gēna mutācija

Asinsradnieces	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	129	71,6	14	48,5	143	68,4
1 BC	27	15,0	7	24,3	34	16,4
1 OC	5	2,8	3	10,2	8	3,8
2 BC	14	7,8	2	6,8	16	7,6
1 BC un 1 OC	3	1,7	1	3,4	4	1,9
3 BC	2	1,1	1	3,4	3	1,4
1 BC un 3 OC			1	3,4	1	0,5
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Šajā tabulā redzams, ka krūts vēža riska personu apzināšanā no ģimenes anamnēzes viedokļa būtiski ir tieši krūts vēža esamība ģimenē (25,4%), un daudz mazākā mērā olnīcu vēža (3,8%) vai abu lokalizāciju audzēju (2,4%) anamnēze tajā.

Analizējot saslimšanas vecumu asinsradniecēm, kuras bija slimojušas ar krūts un/vai olnīcu vēzi konstatējām, ka viņas ar augšminētajiem ļaundabīgajiem audzējiem bija saslimušas vecumā no 32 līdz 80 gadiem, vidēji $53,4 \pm 10,2$ gados (sk. 16.tab.). Ar *t*- testa palīdzību salīdzinājām pacienšu saslimšanas vecumu un asinsradnieku saslimšanas vecumu konstatējām, ka pastāv vāja saslimšanas vecumu korelācija un tā nav statistiski ticama ($r=0,204$; $p=0,1$). Toties saslimšanas vecumu vidējo vērtību atšķirība ir statistiski ticama ($t=5,52$; $p<0,001$) un tā ir $8,26 \pm 12,15$ gadi.

16. tabula.

Pacienšu un asinsradnieču saslimšanas vidējie vecumi

Saslimšanas vecums	Vidējais vecums	SD	SEM
Paciente (gadi)	45,17	8,95	1,101
Asinsradniece (gadi)	53,42	10,25	1,262

Pacientes onkoloģiskā anamnēze

Iepriekšēju onkoloģisku anamnēzi konstatējām 41 pacientei no 209 (19,6%)(sk. 17.tab.).

17. tabula.

Citi ļaundabīgie audzēji krūts vēža pacientēm

Cits ļaundabīgs audzējs	N	%	Kopā
			%
Krūts	21	10,0	51,3
Olnīcu	8	3,8	19,5
Nieru	3	1,4	7,3
Olnīcu+Krūts	2	1,0	4,9
Resnās zarnas	2	1,0	4,9
Olnīcas+Hodžkina sl.	1	0,5	2,4
Resnās zarnas+urīnpūsļa	1	0,5	2,4
Deguna blakusdobumu	1	0,5	2,4
Kuņģa	1	0,5	2,4
Urīnpūsļa+dzemdes ķermeņa	1	0,5	2,4
Kopā	41	19,7	100,0
Tikai 1 lokalizācija	168	80,3	
Kopā	209	100,0	

Šajā slimnieču grupā krūts vēzis kā otra audzēja lokalizācija bija 23 sievietēm (11%), bet divām bez abpusēja krūts vēža kā trešā lokalizācija- olnīcu vēzis. Olnīcu vēzi, kā otro vai trešo audzēja lokalizāciju konstatējām deviņām pacientēm (4,3%). Slimniecēm, kam bija divu vai vairāk lokalizāciju ļaundabīgi audzēji, 82,9% gadījumos vai 34 sievietēm bija pozitīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze, bet 46,3% gadījumos vai 19 sievietēm pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze. Tikai 7 sievietēm (17,1%) ar vairāku lokalizāciju audzējiem bija negatīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze.

Analizējām arī personīgās vairāku lokalizāciju audzēju esamības saistību ar BRCA1 gēna mutācijas atrašanu šīs grupas pacientēm (sk. 18. tab.).

18. tabula.

Vairāku lokalizāciju ļaundabīgie audzēji krūts vēža pacientei un BRCA1 gēna mutācijas atradne

Cits CA pacientei	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

Divām krūts vēža slimniecēm ar abpusēju krūts vēzi un olnīcu vēzi, kā arī vēl trijām krūts vēža pacientēm ar diviem citu lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem BRCA1 gēna mutācijas netika atrastas. Lai gan situācijā, kad pacientei ir trīs ļaundabīgi audzēji, visticamāk vajadzētu būt ģenētiskai predispozīcijai, iespējams ģenētiskās izmaiņas ir citos gēnos, kurus vēl nenosakām. Trijām pacientēm krūts vēzis vienlaicīgi bija abās krūtīs, divām no tām tika atrastas arī BRCA1 gēna mutācijas.

Noteicām OR un RR attiecībā uz vairāku lokalizāciju audzēju iespējamību BRCA1 gēna mutācijas gadījumā krūts vēža pacientei. OR=4,41(95%CI 1,77- 11,01), RR=3,33(95%CI 1,74- 6,36), tātad, risks citu ļaundabīgu audzēju attīstībai ir palielināts, un tas ir statistiski ticams ($p=0,00023$). Kā citu ļaundabīgu audzēju jāsaprot krūts un olnīcu vēža attīstību, jo tikai vienai pacientei no BRCA1 gēna mutāciju nesējām (13 slimniecēm) nieru vēzis bija kā otrā audzēja lokalizācija.

Pētījumā tika salīdzināti saslimšanas vecumi pacientēm tikai ar krūts vēzi ar tām, kurām ir vairāku lokalizāciju audzēji (sk. 19. tab.).

19. tabula.

Saslimšanas vecums ar krūts vai vairāku lokalizāciju audzējiem

Cits CA pacientei	Vidējais sasl. vecums	SD	SEM
Nav	46,47	9,95	0,768
Ir	42,78	8,93	1,395

Kā redzams šajā tabulā, tad sievietes, kurām ir vairāku lokalizāciju ļaundabīgie audzēji saslimst agrāk un tas ir statistiski ticami ($p=0,031$).

Analizējām dzīvildzi slimniececēm ar pozitīvu personīgu vēža anamnēzi un bez tās (sk. 20.tab.). Konstatējām, ka sievietēm ar vēzi anamnēzē, tā ir nedaudz sliktāka nekā pacientēm bez vēža anamnēzē.

20. tabula

Vidējā dzīvildze pacientēm ar vienu vai vairāku lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem

Pacienšu grupas	Vid.dzīvildze mēn.	95%CI	M	SED
Pacientes ar vairāk nekā 1 lokalizācijas audzējiem (N=41)	167	134- 200		17
Pacientes tikai ar krūts vēzi (N=168)	173	134- 212	119	20

Visa BRCA1 gēna izmeklēšana

75 pacienšu grupā, kurām tika veikta visa BRCA1 gēna analīze tika konstatētas 15 mutāciju nesējas (20%), respektīvi, katra piektā sieviete. Faktiski šīs pacientes ģenētiskajā izmeklēšanā tika iesaistītas tās pirmsākumos, kad īpaši tika pievērsta uzmanība gados jaunām pacientēm, kā arī tām, kurām ir pozitīva ģimenes vai personīgā onkoloģiskā anamnēze, kad mutācijas esamība ir ļoti ticama (sk. 21. tab.).

Septiņām pacientēm (vidējais saslimšanas vecums 34,6 gadi) no 15 mutāciju nesējām bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze. Trijām no pozitīvās ģimenes anamnēzes grupas kā otrā audzēja lokalizācija pašām bija olnīcu vēzis un vienai pacientei krūts vēzis. Astoņām BRCA1 gēna mutācijas nesējām (vidējais saslimšanas vecums 43 gadi) krūts un/vai olnīcu vēzis ģimenē netika konstatēts. Taču piecām no viņām bija pozitīva personīgā onkoloģiskā anamnēze- vienai bija olnīcu vēzis, trijām krūts vēzis un vienai nieru vēzis kā otra audzēja lokalizācija. No pārējām 60 šīs grupas (visa BRCA1 analizēšana) pacientēm 18 bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze, bet četrām no viņām- krūts vēzis kā otrā audzēja lokalizācija pašām. Vēl vairākām pacientēm no šīs grupas bija pozitīva personīgā onkoloģiskā

anamnēze: vienai pacientei krūts, vienai krūts un resnās zarnas, vienai Hodžkina slimība un olnīcu vēzis, kā arī vienai pacientei dzemdes ķermeņa un urīnpūšļa vēzis kā otrā un trešā ļaundabīgo audzēju lokalizācija. Tas faktiski norāda, ka ģimenes pozitīvai onkoloģiskai anamnēzei nav noteicošā loma riska populācijas noteikšanā un BRCA1 ģenētisko izmeklējumu veikšanas rekomendēšanā. Iespējams būtiskāks ir pacientes saslimšanas vecums, kā arī personīga vairāku ļaundabīgu audzēju esamība.

21. tabula.

Mutāciju nesēju raksturojums visa BRCA1 gēna izmeklēšanas grupā

Kods	St.	Hist.	Mutācijas	ER	PR	Sl.v	Ca	F	M	S	U	A	GM	Rad	T	N
C037	1	V	962del4	-	-	36	OC	CC			cC	BC		50	1	0
C094	2	M	5382insC	-	-	38	OC	TC							2	0
C101	2	V	4154delA	-	-	32	BC		UC						2	0
C102	2	V	5382insC	-	-	60			OC					64	2	1
C103	1	M	4154delA	-	-	40							UC		1	0
C104	2	V	4154delA	-	+	40			BC					45	2	0
C38	3	V	5382insC	-	-	44	OC						OC	67	1	1
C501	2	D	185delA	-	-	44	BC								2	0
C503	4	D	300T>G	-	-	38	KC								2	1
C505	4	V	5382insC	-	-	35			OC			BC		42	4	2
C506	2	V	5382insC	-	+	35									2	0
C507	3	V	300T>G	-	-	22									4	1
C511	2	D	5382insC	-	-	34	BC			BC				40	2	1
C512	1	V	4154delA	-	-	29	BC		PC						1	0
C9	3	V	5382insC	+	+	41	OC		OC	OC	SC	B+OC	cC	44	3	1

Paskaidrojumi tabulai: *Horizontāli:* St-stadija, Hist-histoloģija, ER-estrogēnu receptori, PR-progesterona receptori, Sl.v-saslimšanas vecums, Ca-cita onkoloģiska saslimšana, F-tēvs, M-māte, S-māsa, U-tēvocis, A-tante, GM-vecāmāte, Rad-as.radu saslimšanas vecums ar krūts un/vai olnīcu vēzi, T-audzējs, N-limfmezgli.*Vertikāli:* V-vadu, D-daiviņu, M-medulārs, „-”,-negatīvi receptori, „+”-pozitīvi receptori, OC-olnīcu vēzis, BC-krūts vēzis, KC-nieru vēzis, CC-kolorektālais vēzis, TC-vairogdziedzera vēzis, UC-dzemdes vēzis, PC-aizkuņģa dziedzera vēzis, cC-cits vēzis, SC-kuņģa vēzis, B+OC-krūts un olnīcu vēzis.

BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju skrīnings

BRCA1 izplatītāko mutāciju skrīninga grupā tika atrastas 14 mutāciju nesējas, veicot izmeklēšanu 134 slimniecei (10,4%). Šī krūts vēža pacienšu grupa saistās ar Latvijas Genoma

izpētes programmas pilotprojektu, kurā varēja piedalīties jebkura krūts vēža paciente, atļaujot ģenētiski izmeklēt savu audu paraugus (sk. 22. tab.).

22. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju nesēju raksturojums izplatītāko mutāciju noteikšanas grupā

Kods	St	Hist	Mutācijas	ER	PR	Sl.v	Ca	F	M	S	U	A	GF	GM	Rad.	T	N
C046	2	V	4154delA	-	-	43			BC						42	2	0
C055	2	V	4154delA	-	-	44			BC			BC	PrC	PC	50	1	0
C065	2	V	5382insC	NZ	NZ	38	OC	SC	LC			UC				1	1
C066	2	M	5382insC	-	-	54										2	0
C100	2	D	5382insC	-	-	33										2	1
C225	2	V	4154delA	+	+	62			OC				HM		76	2	0
C330	2	M	4154delA	+	-	40	BC		BC			BC			52	1	1
C335	2	D	5382insC	-	-	42				UC						2	1
C460	3	NZ	5382insC	NZ	NZ	48			UC			cC				3	2
C496	3	V	4154delA	+	+	37			BC						54	1	2
C500	2	V	5382insC	-	-	34										2	0
C502	2	V+D	5382insC	-	-	46	BC		BC						63	2	1
C504	2	D	5382insC	+	+	37			BC						48	1	1
C513	1	V	5382insC	-	-	39	BC		BC	BC		BC	cC		45	1	1

Paskaidrojumi tabulai: *Horizontāli:* St-stadija, Hist-histoloģija, ER-estrogēnu receptori, PR-progesterona receptori, Sl.v-saslimšanas vecums, Ca-cita onkoloģiska saslimšana, F-tēvs, M-māte, S-māsa, U-tēvocis, A-tante, GF-vecaistēvs, GM-vecāmāte, Rad-as.radu saslimšanas vecums ar krūts un/vai olnīcu vēzi, T-audzējs, N-limfmezgli. *Vertikāli:* V-vadu, D-daiviņu, M-medulārs, V+D-vadu un daiviņu, NZ-nav zināmi receptori vai audzēja histoloģiskais tips, „-”,-negatīvi receptori, „+”-pozitīvi receptori, OC-olnīcu vēzis, BC-krūts vēzis, LC-plaušu vēzis, PrC-prostatas vēzis, HM-asins vēzis, UC-dzemdē vēzis, PC-aizkuņģa dziedzerā vēzis, cC-cits vēzis, SC-kuņģa vēzis.

Astoņām no mutāciju nesējām (vidējais vecums 35,8 gadi) bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze. Trijām sievietēm bija pozitīva personīga abpusēja krūts vēža anamnēze. Atlikušajām sešām mutāciju nesējām skrīninga grupā (vidējais vecums 42) krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē bija negatīva. Tomēr divām bija pozitīva olnīcu vēža esamība pašai. Starp atlikušajām 120 pacientēm, kurām netika atrastas izplatītākās BRCA1 gēna mutācijas, 33 bija pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē, bet deviņām arī pozitīva personīga vēža anamnēze. Trim sievietēm bija krūts, divām krūts un olnīcu, vienai resnās zarnas, vienai olnīcu, vienai nieru un vienai deguna blakusdobumu vēzis kā otrā un trešā lokalizācija. Personīgu pozitīvu vēža anamnēzi konstatējām 11 pacientēm, kam ģimenē netika novērots krūts un/vai

olnīcu vēzis. Kā otrā un trešā audzēja lokalizācija sešām pacientēm bija krūts, vienai pacientei abpusējs krūts, vienai resnās zarnas, vienai olnīcu, vienai nieru un vienai kuņģa vēzis.

Pētījuma ietvaros izplatītākās BRCA1 gēna mutācijas noteiktas arī 11 krūts vēža pacienšu 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. Tikai vienā gadījumā konstatējām BRCA1 gēna mutāciju vienai no pacientes meitām (ģimene C330).

Krūts vēža attīstības riska noteikšana

Centāties analizēt kopsakarības starp BRCA1 gēna mutācijas esamību krūts vēža slimniecei un pozitīvas krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzes esamību pacientes mātei, māsai, tantei (mātesmāsai, tēvamāsai) un vecaimātei vai pirmās un otrās pakāpes asinsradniecei kā tādai. Rezultāti aplūkojami tabulās: 13., 23., 24., 25., 26.

23. tabula.

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

Māte	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

Kā redzams tabulās, tad BRCA1 gēna mutācijas esamība visbiežāk saistība ar mātes (41,4%) vai tantes (20,7%) krūts un/vai olnīcu vēža esamību. Izmantojot augšminētajās tabulās iegūtos rezultātus, noteicām OR, RR un ticamības līmeni krūts vēža attīstības iespējai BRCA1 gēna mutācijas nesējai, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimojusi sievietes kārtas asinsradniece (sk. 27.tab.).

24. tabula.

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

Māsa	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	169	93,9	26	89,7	195	93,3
Ir	11	6,1	3	10,3	14	6,7
Kopā	180	100	29	100	209	100

25. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes tantei (mātesmāsa, tēvamāsa) un BRCA1 gēna mutācija pacientei

Tante	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	164	91,1	23	79,3	187	89,5
Ir	16	8,9	6	20,7	22	10,5
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

26. tabula.

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

Vecāimāte	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	171	95,0	29	100,0	200	95,7
Ir	9	5,0			9	4,3
Kopā	180	100,0	29	100,0	209	100,0

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes asinsradniecei, BRCA1 gēna mutācija sievietei, krūts vēža attīstības iespējamība un ticamība

Krūts un/vai olnīcu vēzis asinsradniecei; BRCA1 mutācija pacientei	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
1., 2. pak.as.radniece	2,71	1,14<OR<6,46	2,32	1,19<RR<4,52	0,012

Kā redzams tabulas rezultātos, tad šajā krūts vēža pacientu populācija (209 sievietes) krūts vēža attīstības risks pacientei ar BRCA1 gēna mutāciju un pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi ir palielināts. Ievērojami palielināts, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimojusi māte. Palielināts, ja slimojusi kāda no pirmās vai otrās pakāpes asinsradniecēm, kā arī ja slimojusi mātesmāsa vai tēvamāsa, kaut gan pēdējā gadījumā tas ir uz robežas ar statistiskās ticamības sliksni ($p=0,054$). Nenoteicām riskus vecaimātei, jo nevienai BRCA1 gēna mutācijas nesējai vecāmāte nebija slimojusi ar krūts un/vai olnīcu vēzi.

Dzīvildze

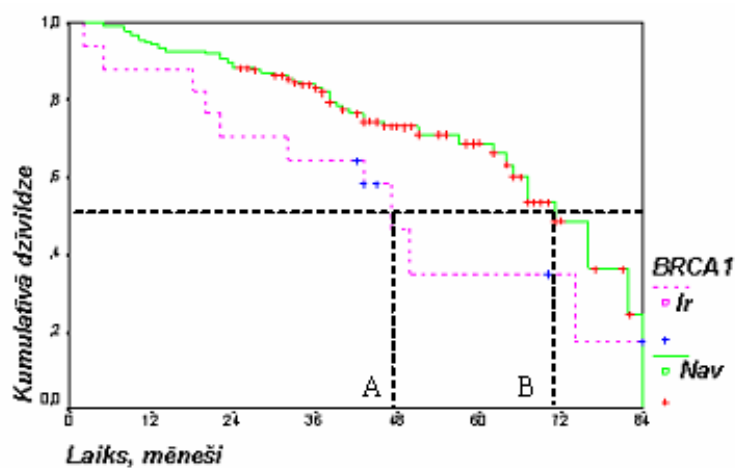
Analizējam krūts vēža slimnieču dzīvildzi mutāciju nesējām kopumā, tajā skaitā divu izplatītāko mutāciju gadījumos un salīdzinājam to ar pacientēm, kurām netika atrastas mutācijas. Atsevišķi neanalizējam trīs reti sastopamu mutāciju pacientu dzīvildzi, jo tādas bija tikai četras sievietes un minimālais gadījumu skaits objektīvi grūti izvērtējams. Iegūtos rezultātus var aplūkot 28. tabulā.

Grafiski salīdzinājam dzīvildzes rādītājus mutāciju nesējām un pacientēm bez mutācijām BRCA1 gēnā. Kā redzams 10.attēlā, tad pacientēm bez mutācijas šajā gēnā dzīvildzes rādītāji ir labāki nekā pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju. Dzīvildzes mediāna BRCA1 gēna mutāciju nesējām bija 48 mēneši (A taisne 10.attēlā), bet pacientēm bez mutācijām- 72 mēneši (B taisne 10.attēlā). Tāpat 28.tabulā var redzēt, ka BRCA1 gēna mutācija 5382insC ir prognostiski nelabvēlīgāka nekā 4154delA.

28. tabula.

Dzīvildze mēnešos dažādās krūts vēža pacientu 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

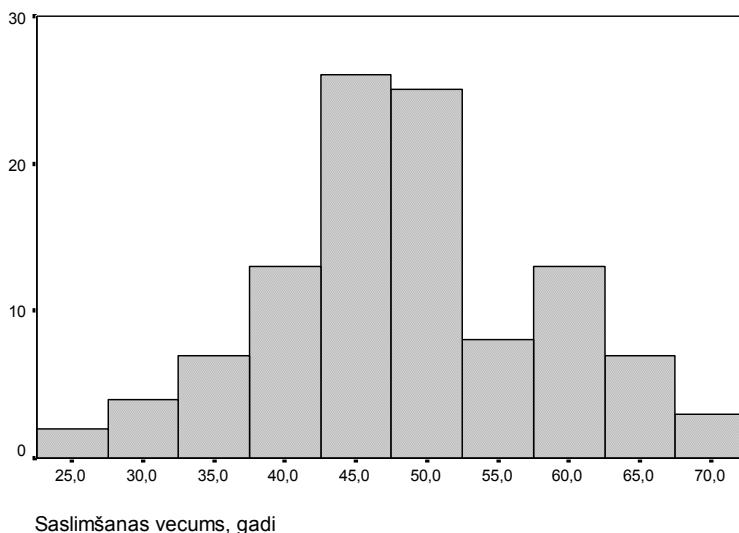


10. attēls. Dzīvildzes līkņu salīdzinājums krūts vēža pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām un bez tām.

Olnīcu vēža pacientes

Vispārīgs pacienšu raksturojums

Olnīcu vēža slimnieču grupā vidējais saslimšanas vecums bija $48,4 \pm 9,9$ gadi. Pacienšu sadalījums, ņemot vērā saslimšanas vecumu, redzams 11. attēlā. Nedaudz vairāk par pusi olnīcu vēža pacientes bija saslimušas līdz menopauzei (līdz 50 gadu vecumam)- 60 sievietes jeb 56%.

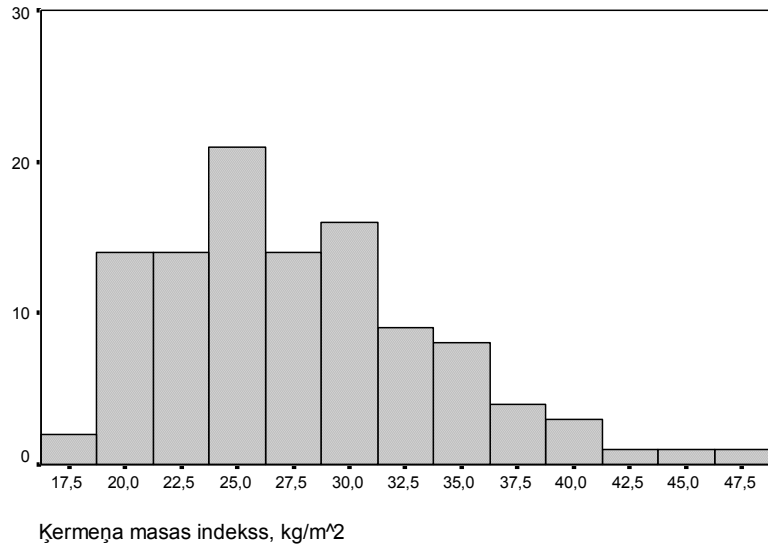


11. attēls. Olnīcu vēža pacienšu sadalījums pēc saslimšanas vecuma.

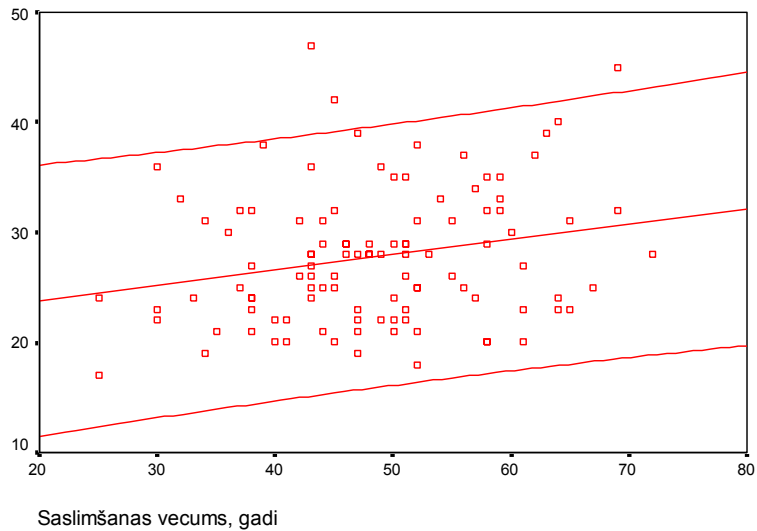
Par cik no slimības vēsturēm ieguvām slimnieču antropometriskos parametrus, tad 12. attēlā redzams pacienšu sadalījums, ņemot vērā KMI . Olnīcu vēža slimnieču populācijā tas bija 17 līdz 47 kg/m^2 , bet vidējais $27,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$. Arī olnīcu vēža pacienšu kopā līdzīgi kā krūts vēža slimnieču grupā vērojama sieviešu tendence būt korpulentām.

Mēģinājām rast aritmētisku saistību starp olnīcu vēža saslimšanas vecumu un KMI , izmantojot lineārās regresijas analīzi. 13. attēlā redzams šīs sakarības vizuālais attēlojums, kā redzams tad lineārās regresijas taisne norāda uz liekā svara problēmām šajā pacienšu grupā, kur redzams, ka pieaugot vecumam palielinās korpulences tendence. Izmantojot lineārās regresijas metodi ieguvām KMI noteikšanas vienādojumu, kura koeficienti ir statistiski ticami ($p < 0,01$):

$$\text{KMI}(\text{kg/m}^2) = (21,04 \pm 2,88) + (0,14 \pm 0,06) \times \text{vec}(\text{gadi})$$



12. attēls. Olnīcu vēža pacienšu sadalījums pēc ĶMI .



13. attēls. Sakarība starp olnīcu vēža pacienšu saslimšanas vecumu un ĶMI.

Slimnieču sadalījums, ņemot vērā slimības stadijas, gan mutāciju nesējām, gan bez tām redzams 29.tabulā.

29. tabula.

Olnīcu vēža pacienšu sadalījums slimības stadijās un mutāciju atradne BRCA1 gēnā

Stadija	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
I	15	18,1	3	12,0	18	16,7
II	15	18,1	2	8,0	17	15,7
III	37	44,6	16	64,0	53	49,1
IV	16	19,3	4	16,0	20	18,5
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Vērojama neliela atšķirība II un III stadijas pacienšu starpā. Mēģinājām to saistīt ar BRCA1 gēna mutācijas esamību vai gluži pretēji neesamību, taču šī atradne nav statistiski ticama ($p=0,22$ II st. gadījumā; $p=0,08$ III st. gadījumā).

Dominējošais audzēja tips bija cistadenokarcinoma – 80,6% gadījumu, bet citas olnīcu audzēju morfoloģiskās formas sastopamas reti (sk. 30.tab.).

30. tabula.

Audzēju histoloģiskie tipi un mutāciju atradne BRCA1 gēnā

Histoloģija	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
Nezin	3	3,6			3	2,8
CistadenoCa	64	77,1	23	92,0	87	80,6
Cits	16	19,3	2	8,0	18	16,7
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Rezultātos vērojama neliela atšķirība starp mutāciju nesējām, kur citu tipu konstatēja 8% gadījumos, pretstatā otrai grupai, kur cits morfoloģiskais tips bija 19,3% gadījumu, lai gan šī atšķirība nav statistiski ticama ($p=0,09$).

No slimības vēsturēm ieguvām informāciju par audzēja marķiera CA125 līmeni asinīs pirms terapijas uzsākšanas. CA125 audzēju marķiera līmenis asinīs bija normas robežās (0- 21 U/ml)

15,7% pacientēm, nedaudz paaugstināts (līdz 65 U/ml) 13,9% pacientēm, bet ievērojami paaugstināts (virs 65 U/ml) 47,3% olnīcu vēža pacientēm (sk. 31. tab.).

31. 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

Samērā lielai daļai slimnieču (25 sievietēm jeb 23,1%) olnīcu vēža marķiera līmenis asinīs nebija zināms. Tomēr redzams, ka mutāciju nesējām būtiski paaugstināts CA125 audzēju marķiera līmenis konstatēts ievērojami biežāk (68%) nekā pacientēm bez mutācijām (41%). Ņemot vērā šo atšķirību, noteicām OR un RR attiecībā uz paaugstinātu CA125 audzēju marķiera līmeni asinīs pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju. Konstatējām, ka mutācijas gadījumā ir statistiski ticams ($p=0,017$; $\chi^2=5,63$) marķiera līmeņa paaugstinājums olnīcu vēža pacientēm- $OR=3,06$ (95%CI 1,09- 8,8), bet $RR=2,38$ (95%CI 1,12- 5,03).

Tā kā no slimības vēsturēm ieguvām informāciju par olnīcu vēža pacienšu asins grupām, tad analizējām to korelāciju ar BRCA1 gēna mutācijas esamību slimnieci (sk. 32. tab.).

Kā redzams tabulā, tad AB asins grupas īpatsvars BRCA1 gēna mutāciju nesējām ir biežāks nekā pacientēm bez tās. Noteicām OR un RR attiecībā uz AB asins grupu kā riska faktoru BRCA1 gēna mutācijas esamībai šajā populācijā. $OR=2,34$ (95%CI 0,59- 9,15), bet $RR=1,83$ (95%CI 0,83- 4,03) it kā nedaudz lielāks risks AB asins grupas gadījumā, taču nav statistiski ticams ($p=0,162$; $\chi^2=1,95$).

32. tabula.

Olnīcu vēža slimnieču asins grupas un BRCA1 gēna mutāciju atradne

Asins grupa	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav zināma	10	12,0	2	8,0	12	11,1
O	11	13,3	4	16,0	15	13,9
A	34	41,0	9	36,0	43	39,8
B	20	24,1	5	20,0	25	23,1
AB	8	9,6	5	20,0	13	12,0
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Pētījumā tika analizēta arī slimnieču ārstēšana. Visām, izņemot vienu paliatīvi ārstētu pacientu, bija veikta operācija (dzemdes ekstirpācija ar piedēkļiem un lielās tauku plēves rezekcija, vai arī tikai audzēja masu samazinoša operācija, par cik olnīcu vēzis pakļaujas ķīmijterapijai), kam sekoja ķīmijterapija.

Olnīcu vēža pacienšu grupā kopumā tika konstatētas 25 BRCA1 gēna patogēnu mutāciju nesējas 108 (23,1%) (sk. 33.tab.). Šajā pētījumā tika konstatētas trīs no septiņām Latvijā konstatētajām patogēnajām BRCA1 gēna mutācijām.

33. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju spektrs pētījuma pacientēm ar olnīcu vēzi

BRCA1 gēna mutācijas	N	%	Kopā
			%
5382insC	14	13,0	56,0
4154delA	10	9,3	40,0
300T>G	1	0,9	4,0
Kopā	25	23,1	100,0
Nav mutācijas	83	76,9	
Kopā	108	100,0	

Salīdzinājām saslimšanas vecumus biežāk sastopamajām mutācijām (sk. 34.tab.).

34. tabula.

Saslimšanas vecums olnīcu vēža pacientēm bez un ar BRCA1 gēna mutācijām, un biežāko BRCA1 mutāciju gadījumā

Pacienšu grupas	N	Sasl.vec.	Vid.sasl.vec.	SD	SEM
Nav mutācijas	83	25- 72	48,69	10,62	1,166
BRCA1 mut.	25	34-61	47,60	7,08	1,417
5382insC	14	34- 60	46,14	6,15	1,644
4154delA	10	40-61	48,70	8,04	2,543

Kā redzams tabulā, tad saslimšanas vecums 5382insC mutācijas gadījumā ir nedaudz agrāks nekā 4154delA mutācijas gadījumā. Tomēr nav būtiskas saslimšanas vecuma atšķirības pacientēm ar vai bez mutācijām BRCA1 gēnā.

Ģimenes onkoloģiskā anamnēze

Analizējām ģimenes onkoloģisko anamnēzi asinsradiniekiem. Kopumā tā bija pozitīva 81 (75%) olnīcu vēža pacientei, bet negatīva 27 (25%) pētījumā iekļautajām sievietēm. No pētījumā iesaistītajām 108 olnīcu vēža pacientēm, vēzis tēvam bijis 25 gadījumos (23,1%), bet mātei 34 (31,5%). Analizējot brāļu anamnēzi, tikai trijiem (2,8%) tā bijusi pozitīva. Savukārt, deviņām pacienšu māsām (8,3%) arī bijis vēzis. Slimnieču onkuļiem (tēvabrālis, mātesbrālis) 10 gadījumos (9,3%) bija pozitīva vēža anamnēze, biežākie bija plaušu vēzis un kuņģa vēzis ar trijiem gadījumiem katrs (30%). Slimnieču mātesmāsām un tēvamāsām (tantēm) līdzīgi kā mātēm konstatējām samērā biežu pozitīvu ģimenes anamnēzi- 34 gadījumos (31,5%). Ievācot ziņas par brālēniem un māsīcām, tikai septiņos gadījumos (6,5%) bija pozitīva onkoloģiskā vēsture. Runājot par vectēviem tika konstatēti deviņi onkoloģisko saslimšanu gadījumi (8,3%). Visvairāk resnās zarnas vēzis divos gadījumos (22,2%). Savukārt, vecāmmātēm ļaundabīgas

saslimšanas konstatējam 15 gadījumos (13,9%). Biežākās audzēju lokalizācijas un to procentuālo īpatsvaru asinsradinieku ļaundabīgo saslimšanu spektrā skatīt 35. tabulā.

35. tabula.

Biežākās audzēju lokalizācijas asinsradiniekiem

RADNIECĪBA	BC		OC		UC		CC		SC		LC	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MĀTE	10	29,4	14	41,2	2	5,9			2	5,9		
TĒVS							3	12,0	4	16,0	7	28,0
MĀSA	5	55,6	4	44,4								
TANTE	5	14,7	9	26,4	6	17,6	2	5,9	1	2,9	3	8,8
VECĀMĀTE			2	13,3	3	20,0	2	13,3				

Paskaidrojumi tabulai: BC-krūts vēzis, OC-olnīcu vēzis, UC-dzemdes ķermeņa un kakliņa vēzis, CC-kolorektālais vēzis, SC-kuņģa vēzis, LC-plaušu vēzis.

Mūs sevišķi interesēja, cik ģimeņu vispār ir ar pozitīvu krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi, kā arī cik ģimeņu ir ar vienu, diviem un trijiem krūts **un/vai** olnīcu vēža gadījumiem, vai krūts **vai** olnīcu **vai arī** krūts/olnīcu lokalizāciju audzējiem, kā arī to saistība ar BRCA1 gēna mutācijas atradni (sk. 36., 37., 38. tab.).

36. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēža saslimšanas gadījums pirmās vai otrās pakāpes asinsradiniecei un BRCA1 gēna mutācijas atradne

Asins radiniece ar krūts un/vai olnīcu CA	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

Kā redzams tabulā, tad vērojama būtiska sadalījuma atšķirība starp slimniecēm saistībā ar ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi un BRCA1 gēna mutāciju atradni tajās. Olnīcu vēža gadījumā pozitīva ģimenes anamnēze ievērojami biežāk saistās ar mutāciju BRCA1 gēnā.

37. tabula.

Krūts **un/vai** olnīcu vēža gadījumu skaits ģimenēs saistībā ar BRCA1 gēna mutācijas atradni

Asinsradnieces	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	60	72,3	8	32,0	68	63,0
1 BC/OC	14	16,9	9	36,0	23	21,3
2 BC/OC	6	7,2	7	28,0	13	12,0
3 BC/OC	3	3,6	1	4,0	4	3,7
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

37. tabulā redzamajos rezultātos varam konstatēt, ka 17 augsta riska ģimenēs (vismaz divi un vairāk krūts un/vai olnīcu vēža gadījumi ģimenē) tika atklātas astoņas jeb 47,0% BRCA1 gēna mutācijas nesējas, 23 vidēja riska ģimenēs (viens krūts un/vai olnīcu vēža gadījums) atklātas deviņas jeb 39,1% mutāciju nesējas, bet 68 ģimenēs bez pozitīvas krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzes konstatēja astoņas jeb 11,8% mutāciju nesēju.

Tabulā redzams, ka olnīcu vēža riska personu apzināšanā no ģimenes anamnēzes viedokļa nav būtiskas atšķirības vai ir bijusi pozitīva krūts vēža (14,8%) vai olnīcu vēža (14,8%) anamnēze tajā.

38. tabula.

Krūts vai olnīcu vai arī abu lokalizāciju vēža gadījumu skaits ģimenēs un BRCA1 gēna mutācijas atradne

Asinsradnieces	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir		N	%
	N	%	N	%		
Nav	60	72,4	8	32,0	68	63,0
1 BC	7	8,4	5	20,0	12	11,1
1 OC	7	8,4	4	16,0	11	10,2
2 BC	1	1,2	2	8,0	3	2,8
2 OC	3	3,6			3	2,8
1 BC un 1 OC	2	2,4	5	20,0	7	6,5
3 BC	1	1,2			1	0,9
3 OC	2	2,4			2	1,8
2 OC un 1 BC			1	4,0	1	0,9
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Tāpat analizējām saslimšanas vecumu asinsradniecēm, kuras bija slimojušas ar krūts un/vai olnīcu vēzi un salīdzinājām ar pašu slimnieču saslimšanas vecumu. Asinsradnieces ar augšminētajiem ļaundabīgajiem audzējiem bija saslimušas vecumā no 30 līdz 72 gadiem (sk. 39. tab.).

39. tabula.

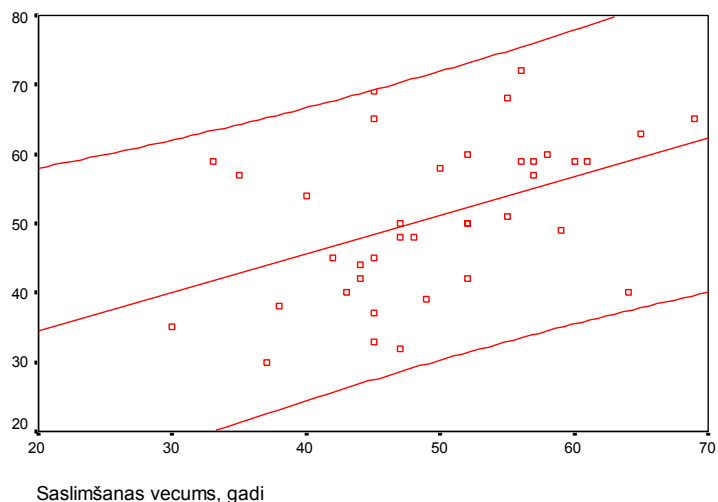
Pacienšu un asinsradnieču saslimšanas vidējie vecumi

Saslimšanas vecums	Vidējais vecums	SD
Paciente (gadi)	48,44	9,89
Asinsradniece (gadi)	50,82	11,20

Veicot pāru salīdzinājumu pēc *t*- testa konstatējām, ka neatšķiras radu un pašas saslimšanas vidējais vecums. Tomēr pastāv vidēja korelācija ($r=0,451$; $p=0,004$) starp pašas un radu

saslimšanas vecumiem izmantojot lineārās regresijas metodi: jo vecāka sieviete saslimusi ar olnīcu vēzi, jo vecāks asinsradnieks slimojis ar krūts un/vai olnīcu vēzi, šī sakarība redzama arī grafiski (sk. 14. attēlu), kā arī varam uzrakstīt radu saslimšanas vecuma vienādojumu, izmantojot lineāro regresiju:

$$\text{Radu sasl. vecums(gadi)} = (23,27 \pm 9,24) + (0,56 \pm 0,18) \times \text{pacient. vecums(gadi)}$$



14. attēls. Sakarība starp olnīcu vēža pacienšu saslimšanas vecumu un radu saslimšanas vecumu.

Pacientes onkoloģiskā anamnēze

Pozitīvu personīgu onkoloģisku anamnēzi konstatējām 11 olnīcu vēža slimniecei (10,2%)(sk. 40.tab.).

Olnīcu vēža pacienšu grupā biežākais no otras lokalizācijas audzējiem bija krūts vēzis sešos gadījumos (5,6%). Pacientēm, kam bija divu lokalizāciju ļaundabīgie audzēji, septiņos gadījumos (63,6%) bija pozitīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze, bet piecos gadījumos (45,5%) pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē.

40. tabula.

Citi ļaundabīgie audzēji olnīcu vēža pacientēm

Cits ļaundabīgs audzējs	N	%	Kopā
			%
Krūts	6	5,6	54,5
Resnās zarnas	2	1,9	18,2
Nieres	1	0,9	9,1
Kuņģa	1	0,9	9,1
Urīnpūsļa	1	0,9	9,1
Kopā	11	10,2	100,0
Tikai 1 lokalizācija	97	89,8	
Kopā	108	100,0	

Analizējām arī personīgās vairāku lokalizāciju audzēju esamības saistību ar BRCA1 gēna mutācijas atrašanu šīs grupas slimniecēm (sk. 41. tab.).

41. tabula.

Vairāku lokalizāciju ļaundabīgie audzēji olnīcu vēža pacientei un BRCA1 gēna mutācijas atradne

Cits CA pacientei	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	74	89,2	23	92,0	97	89,8
Ir	9	10,8	2	8,0	11	10,2
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Kā redzams sadalījums nav atšķirīgs starp BRCA1 gēna mutāciju nesējām, un pacientēm bez mutācijām, tāpēc arī nenoteicām OR un RR attiecībā uz vairāku lokalizāciju audzēju iespējamību BRCA1 gēna mutācijas gadījumā olnīcu vēža pacientei.

Mūs interesēja salīdzināt saslimšanas vecumus pacientēm tikai ar olnīcu vēzi ar tām, kurām ir vairāku lokalizāciju audzēji (sk. 42. tab.). Kā redzams šajā tabulā, tad sievietes, kurām ir vairāku lokalizāciju ļaundabīgie audzēji ir tendence saslimst agrāk ($p=0,18$).

Saslimšanas vecums ar olnīcu vai vairāku lokalizāciju audzējiem

Cits CA pacientei	Vidējais sasl. vecums	SD	SEM
Nav	48,87	9,98	1,013
Ir	44,64	8,57	2,584

Ņemot to vērā, analizējam dzīvildzi pacientēm ar pozitīvu personīgu vēža anamnēzi un bez tās (sk. 43. tab.). Sākotnēji konstatējam, ka sievietēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem anamnēzē, tā ir ievērojami labāka (vid. dzīvildze 254 mēn.) nekā pacientēm tikai ar olnīcu vēzi (vid. dzīvildze 50 mēn.). Kaut gan loģiski spriežot diez vai tā ir. Visticamāk to ietekmēja nelielais pacienšu skaits (11 slimnieces) ar vairāku lokalizāciju audzējiem, kā arī tas, ka trīs slimnieces no šīs grupas ar olnīcu vēzi saslimušas jau tālajos 20.gs. sešdesmitajos un septiņdesmitajos (attiecīgi viņu vid. dzīvildze bija 362, 424, 519 mēneši), bet ar krūts vēzi jau deviņdesmitajos. Lai iegūtu objektīvāku rezultātu šīs trīs pacientes neiekļāvām vidējās dzīvildzes aprēķinos. Koriģētie rezultāti liekas ir ticamāki.

Vidējā dzīvildze pacientēm ar vienu vai vairāku lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem

Pacienšu grupas	Vid.dzīvildze mēn.	95%CI	M	SED
Pacientes ar vairāk nekā 1 lokalizācijas audzējiem (N=11→8)	18	13- 24	15	3
Pacientes tikai ar olnīcu vēzi (N=97)	50	44- 56	51	3

Visa BRCA1 gēna izmeklēšana

24 pacienšu grupā, kurām tika veikta visa BRCA1 gēna analīze tika konstatētas sešas mutāciju nesējas (25%), respektīvi, katra ceturtnā sieviete (sk. 44. tab.).

Mutāciju nesēju raksturojums visa BRCA1 gēna izmeklēšanas grupā

Kods	St	Hist	Mutācija	Ca125	Sasl.v	F	M	U	A	GM	As.v
C013	3	AC	5382insC	virs 65	34					Mel	
C020	3	AC	5382insC	virs 65	47	KC	CC				
C022	3	AC	5382insC	norma	39	cC		LC			
C33	1	AC	4154delA	virs 65	41		UC		UC		
C7	1	AC	300T>G	norma	57	CC	BC				57
C8	3	AC	5382insC	virs 65	43		PC		CC		

Paskaidrojumi tabulai: *Horizontāli*: St-stadija, Hist-histoloģija, CA125-olnīcu vēža marķieris (U/ml), Sasl.v-saslimšanas vecums, F-tēvs, M-māte, U-tēvocis, A-tante, GM-vecāmāte, As.v-as.radu saslimšanas vecums ar krūts un/vai olnīcu vēzi. *Vertikāli*: AC-cistadenokarcinoma, KC-nieru vēzis, CC-kolorektālais vēzis, BC-krūts vēzis, UC-dzemes vēzis, PC-aizkuņģa dziedzera vēzis, cC-cits vēzis, LC-plaušu vēzis, Mel-melanoma.

Tikai vienai slimniecei (saslimšanas vecums 57 gadi) no sešām mutāciju nesējām bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze. Pārējām piecām pacientēm (vidējais saslimšanas vecums 40,8 gadi) krūts un/vai olnīcu vēzis ģimenē netika konstatēts, kā arī nevienai no viņām nebija pozitīva personīgā onkoloģiskā anamnēze. No pārējām 18 šīs grupas (visa BRCA1 gēna analizēšana) pacientēm sešām bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze, bet trijām no viņām- krūts vēzis kā otrā audzēja lokalizācija pašām. Pilna gēna analīzes grupā iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, jo pacientēm ar pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi un ar pozitīvu personīgu vēža anamnēzi mutācijas netika atrastas.

BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju skrīnings

BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju skrīninga grupā tika atrastas 19 mutāciju nesējas, veicot izmeklēšanu 84 olnīcu vēža slimniecei (22,6%). Šīs pacientes pamatā bija Latvijas Genoma izpētes programmas pilotprojekta dalībnieces (sk. 45. tab.).

16 no mutāciju nesējām (vidējais saslimšanas vecums 49,7 gadi) bija pozitīva ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze. Divām sievietēm bija pozitīva personīga krūts vēža anamnēze. Atlikušajām trijām mutāciju nesējām skrīninga grupā (vidējais vecums 48) krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē bija negatīva. Starp atlikušajām 65 pacientēm, kurām netika atrastas

izplatītākās BRCA1 gēna mutācijas, 16 bija pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē, bet divām arī pozitīva personīga vēža anamnēze. Vienai sievietei bija krūts un vienai dzemdes kakliņa vēzis kā otrās lokalizācijas. Personīgu pozitīvu vēža anamnēzi konstatējām četrām pacientēm, kam ģimenē netika novērots krūts un/vai olnīcu vēzis. Kā otrā audzēja lokalizācija divām pacientēm bija resnās zarnas, vienai nieru un vienai dzemdes ķermeņa vēzis.

45. tabula.

BRCA1 gēna mutāciju nesēju raksturojums izplatītāko mutāciju noteikšanas grupā

Kods	S t	Hist	Mutācija	Ca125	Sasl. v.	CA	F	M	B	S	U	A	C	GF	GM	As. v
C036	3	AC	4154delA	līdz 65	57			BC		BC						59
C067	3	AC	4154delA	virs 65	61			cC		OC		UC	cC			59
C068	3	AC	5382insC	līdz 65	47	BC		OC				BC			OC	50
C093	3	AC	5382insC	līdz 65	52		LC	BC								50
C096	3	AC	4154delA	virs 65	44		LC	B+OC							cC	44
C10	3	AC	5382insC	virs 65	47					BC		LC	OC			32
C11	4	AC	5382insC	virs 65	45			BC				OC				65
C12	2	AC	5382insC	virs 65	43							CC				
C231	4	AC	4154delA	virs 65	55		LC	BC								51
C237	1	cits	4154delA	NZ.	58											
C246	3	AC	5382insC	virs 65	52			OC			LC	BC				60
C325	4	AC	4154delA	līdz 65	40										OC	54
C326	3	AC	4154delA	NZ.	45	BC		OC	CC			cC			UC	69
C342	3	AC	5382insC	NZ	48			B+OC			PrC	LC		PrC		48
C451	2	AC	5382insC	līdz 65	44		NB	BC				BC		UBC		42
C463	4	cits	4154delA	līdz 65	43		cC									
C466	3	AC	4154delA	virs 65	43							BC				40
C508	3	AC	5382insC	virs 65	45					BC						37
C509	3	AC	5382insC	virs 65	60			OC				SC				59

Paskaidrojumi tabulai: *Horizontāli*: St-stadija, Hist-histoloģija, CA125-olnīcu vēža marķieris (U/ml), Sasl.v-saslimšanas vecums, CA-cits ļaundabīga audzējs, F-tēvs, M-māte, B-brālis, S-māsa, U-tēvocis, A-tante, C-brālēns vai māsīca, GF-vecaistēvs, GM-vecāmāte, As.v-as.radu saslimšanas vecums ar krūts un/vai olnīcu vēzi. *Vertikāli*: AC-cistadenokarcinoma, NZ-nav zināms, BC-krūts vēzis, OC-olnīcu vēzis, B+OC-krūts un olnīcu vēzis, NB-neiroblastoma, PrC-prostatas vēzis, CC-kolorektālais vēzis, UC-dzemdes vēzis, cC-cits vēzis, LC-plaušu vēzis, SC-kuņģa vēzis, UBC-urīnpūšļa vēzis.

Olnīcu vēža attīstības riska noteikšana

Centāties analizēt kopsakarības starp BRCA1 gēna mutācijas esamību olnīcu vēža slimniecēm un pozitīvas krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzes esamību pacientes mātei, mātai, tantei (mātesmātai, tēvamātai) un vecaimātei vai vispār kādai no pirmās un otrās pakāpes asinsradiniecei. Rezultāti aplūkojami tabulās: 36., 46., 47., 48., 49.

46. tabula.

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

Māte	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

47. tabula.

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

Māsa	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	78	94,0	21	84,0	99	91,7
Ir	5	6,0	4	16,0	9	8,3
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

48. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes tantei (mātesmātai, tēvamātai) un BRCA1 mutācija pacientei

Tante	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	74	89,2	20	80,0	94	87,0
Ir	9	10,8	5	20,0	14	13,0
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

49. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes vecaimētei un BRCA1 mutācija pacientei

Vecāmāte	BRCA1 gēna mutācija				Kopā	
	Nav		Ir			
	N	%	N	%	N	%
Nav	83	100,0	23	92,0	106	98,0
Ir			2	8,0	2	2,0
Kopā	83	100,0	25	100,0	108	100,0

Kā redzams tabulās, tad BRCA1 gēna mutācijas atrašana visbiežāk saistīta ar mātes (48%) vai pirmās un otrās pakāpes asinsradnieces (68%) krūts un/vai olnīcu vēža esamību ģimenē.

Izmantojot augšminētajās tabulās iegūtos rezultātus, noteicām OR, RR un ticamības līmeni olnīcu vēža attīstības iespējai BRCA1 gēna mutācijas nesējai, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimojusi māte, māsa, tante (mātesmāsa, tēvamāsa) vai pirmās un otrās pakāpes sievietes kārtas asinsradniece (sk. 50.tab.).

50. tabula.

Krūts un/vai olnīcu vēzis pacientes asinsradniecei un BRCA1 mutācija sievietei, un olnīcu vēža attīstības risks un ticamība

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
1., 2. pak.as.radniece	6,27	2,15<OR<18,78	3,91	1,86<RR<8,22	0,00008

Tabulā redzams, ka šajā olnīcu vēža pacienšu populācijā (108 sievietes) olnīcu vēža attīstības risks pacientēm ar BRCA1 mutāciju un pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi ir ievērojami palielināts. Sevišķi, ja ar krūts un/vai olnīcu vēzi slimojusi māte vai pirmās un otrās pakāpes asinsradniece, šī iespēja ir statistiski ticama ($p=0,0004$ (mātei);

$p=0,00008$ (asinsradniecei)). Tāpat risks saslimt ar olnīcu vēzi nedaudz palielināts, ja slimojusi māsa vai tante, taču šajā populācijā tas nav statistiski ticams ($p=0,11$ (māsai); $p=0,23$ (tantei)). Riskus nenoteicām, ja slimojusi vecāmāte, jo pacienšu grupā bez mutācijām BRCA1 gēnā nevienai šīs radniecības pakāpes sievietei nebija bijis krūts un/vai olnīcu vēzis.

Dzīvildze

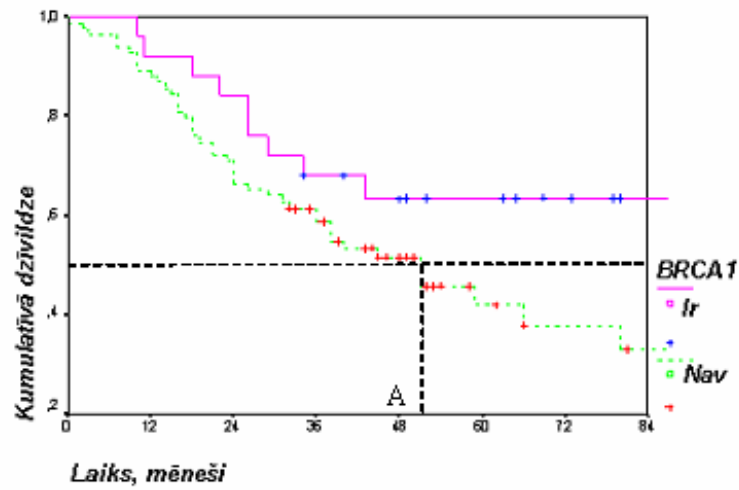
Analizējām olnīcu vēža pacienšu dzīvildzi gan visā šo indivīdu grupā, gan mutāciju nesējām, kā arī divu izplatītāko mutāciju gadījumos un salīdzinājām to ar pacientēm, kurām netika atrastas mutācijas. Atsevišķi neanalizējām vienas reti sastopamas mutācijas pacientes dzīvildzi. Iegūtos rezultātus var aplūkot 51. tabulā. Sākotnēji pacientēm bez BRCA1 mutācijas vidējā dzīvildze bija 170 mēneši. Arī šajā tabulā nācās ieviest korekcijas, lai nekropļotu statistiku. Kā rezultātā neņēmām vērā trīs pacientes, kas ar olnīcu vēzi bija saslimušas pagājušā gadsimta sešdesmitajos un septiņdesmitajos (visas trīs nav BRCA1 gēna mutācijas nesējas).

51. tabula.

Dzīvildze mēnešos dažādās olnīcu vēža pacienšu grupās

Pacienšu grupas	Dzīvildze mēn.	95%CI	M	SED
Pacientes bez BRCA1 mutācijām (N=83→80)	44	37- 51	40	4
Pacientes ar BRCA1 mutācijām (N=25)	67	54- 80		7
Pacientes ar 5382insC mutāciju (N=14)	61	47- 75		7
Pacientes ar 4154delA mutāciju (N=10)	64	43- 86		11

Grafiski salīdzinājām dzīvildzes rādītājus mutāciju nesējām un pacientēm bez mutācijām BRCA1 gēnā. Dzīvildzes mediāna pacientēm bez mutācijām bija aptuveni 50 mēneši (A taisne 15.attēlā), bet pacientes ar mutācijām 50% mirstību pēc 84 mēnešiem nebija vēl sasniegušas. Kā redzams gan tabulā, gan 15. attēlā, tad pacientēm ar mutāciju šajā gēnā dzīvildzes rādītāji ir labāki nekā pacientēm bez mutācijām BRCA1 gēnā. Kā arī mutācija 5382insC ir prognostiski nelabvēlīgāka nekā 4154delA.

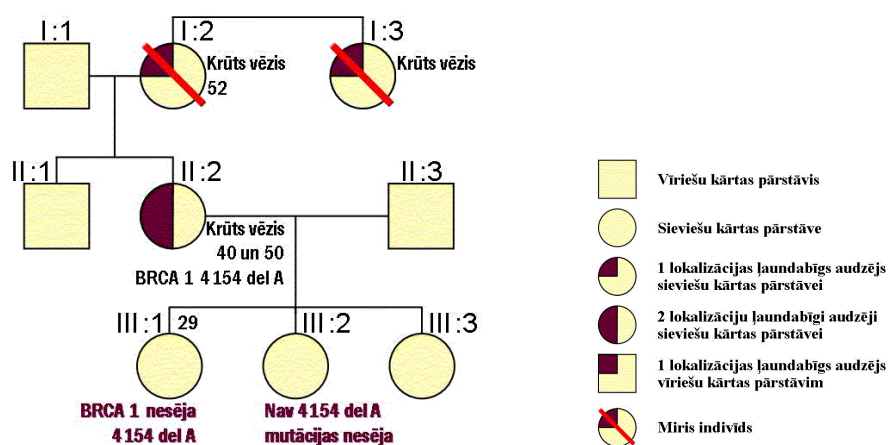


15. attēls. Dzīvildzes likņu salīdzinājums olnīcu vēža pacientēm ar BRCA1 mutācijām un bez tām

Ciltskoki

Pētījuma ietvaros visām pacientēm tika veikta ciltskoka zīmēšana. Ciltskoka zīmēšanai ir sena vēsture, taču tā nav zaudējusi savu aktualitāti arī mūsdienās. Īpaši tas sakāms par iedzimtām vai pārmantotām saslimšanām. Mūsdienās ir izstrādātas dažādas datorprogrammas, kas veic gan zīmēšanu, gan datu apstrādi un risku aprēķināšanu dažādu pārmantotu patoloģiju gadījumos. Vizuālais ciltskoka attēlojums palīdz labāk saprast, ka iedzimtību nosaka gan mātes, gan tēva ciltskoka zars, izņemot slimības, kas saistās ar dzimumhromosomām. Šī metode ir vienkārši veicama, praktiski ļaujot to izdarīt jebkuram ārstam.

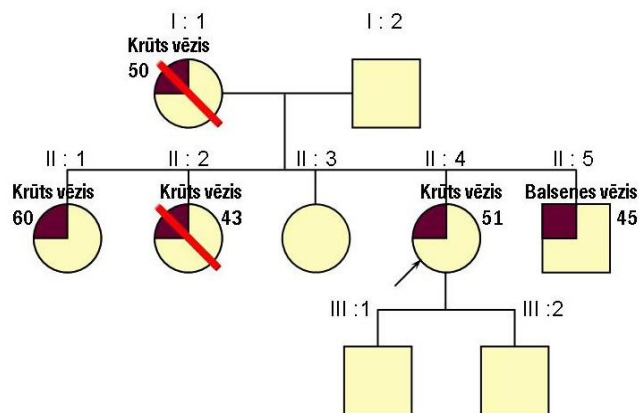
Vizuālai ilustrācijai dažus ciltskokus pievienojam šim darbam. Pirmais ciltskoks ilustrē pārmantotu krūts vēzi, kā arī BRCA1 gēna mutācijas atradni šajā dzimtā (sk. 16. att.).



16. attēls. Iedzimta krūts vēža ģimene (C330) ar četriem krūts vēža gadījumiem un BRCA1 gēna patogēnu mutāciju un paskaidrojumiem ciltskokiem

Ģimene (C330) ar četriem krūts vēža saslimšanas gadījumiem, tie visi saistās ar mātes ciltskoka līniju. Ģenētiskās izmeklēšanas rezultātā mutācija konstatēta sievietei II:2, kurai ir abpusējs krūts vēzis, un vienai meitai III:1, bet meitai III:2 tā nav konstatēta, savukārt, meita III:3 nav meklēta, jo meita vēl nepilngadīga. Visas trīs meitas pieskaitāmas augsta riska grupas sievietēm, kuras jāiesaista skrīningprogrammās no 25 gadu vecuma, meita III:1 tajā jau iesaistīta. Tāpat meitai III:1 saistībā ar patogēnas mutācijas esamību būtu rekomendējama profilaktiska olnīcu ablācija pēc bērnu radīšanas, lai samazinātu gan krūts, gan olnīcu vēža attīstības risku vai pat to novērstu.

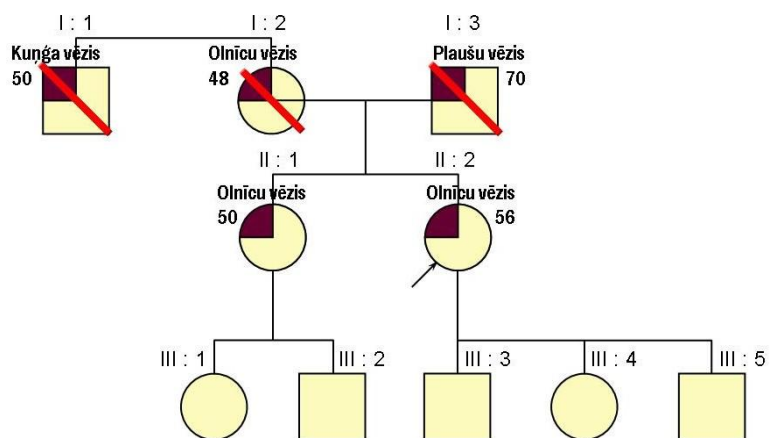
Otrajā krūts vēža ciltskokā (C121) attēlota pārmantota krūts vēža dzimta ar četriem krūts vēža saslimšanas gadījumiem (sk. 17. att.).



17. attēls. Iedzimta krūts vēža ģimene (C121) ar četriem krūts vēža gadījumiem

Tomēr šajā ģimenē BRCA1 gēna mutācija netika konstatēta, kaut tika izmeklētas II:3 un II:4 sievietes. Taču neskatoties uz negatīvo mutāciju atradni, šī ģimene pieskaitāma augsta riska krūts vēža ģimenei, kurai rekomendējami tie paši skrīninga un profilakses pasākumi, kas BRCA gēna mutāciju nesējām.

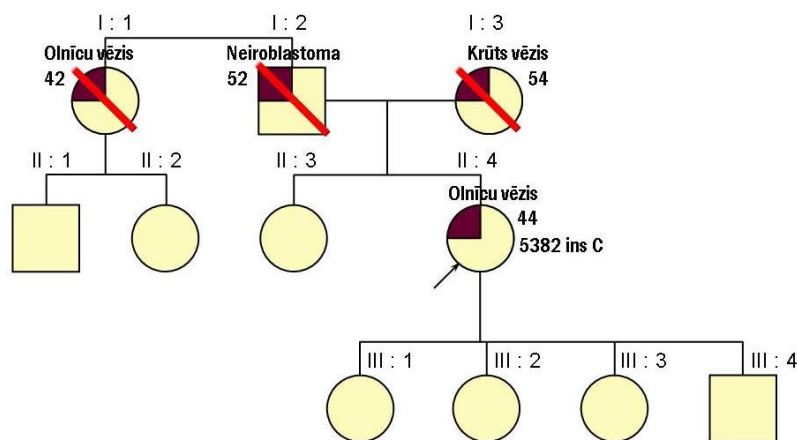
Nākamais ciltskoks saistīts ar pārmantotu olnīcu vēzi (sk. 18. att.). Dzimta (C470) ar trijiem olnīcu vēža gadījumiem, bet kurā nav atrasta BRCA1 gēna mutācija.



18. attēls. Iedzimta olnīcu vēža ģimene (C470) ar trijiem olnīcu vēža gadījumiem

Mutācija tika meklēta 56 gadus vecai II:2 metastātiska olnīcu vēža pacientei, kurai, ņemot vērā nelabvēlīgo iedzimtību, 50 gadu vecumā tika veikta dzemdes amputācija un olnīcu ablācija, taču, kā redzams, tā nepasargāja no vēža attīstības. Arī šī ģimene pieskaitāma augsta riska ģimenei ar visām no tām izrietošajām sekām. Līdz ar to skrīningprogrammā būtu iesaistāma pacientes meita (III:4), kā arī māsasmeita (III:1).

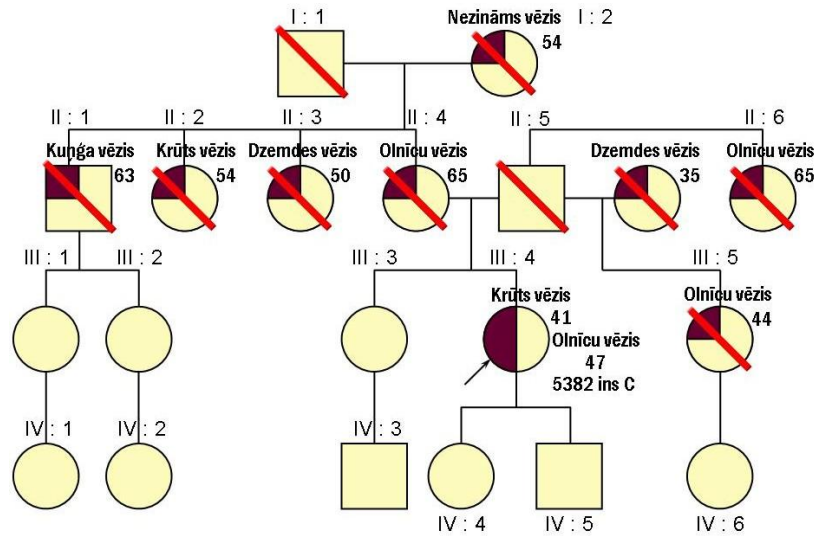
Sekojošās divas dzimtas saistās ar pārmantotu krūts un olnīcu vēzi. Kā redzams 19. attēlā, tad šajā ģimenē (C451) ir trīs krūts un olnīcu vēža saslimšanas gadījumi.



19. attēls. Iedzimta krūts un olnīcu vēža ģimene (C451) ar trīs šo lokalizāciju saslimšanas gadījumiem un BRCA1 gēna mutāciju

Šajā ģimenē iedzimtība saistās gan ar mātes, gan tēva ciltskoka līnijām. Pacientei II:4 tika konstatēta 5382insC patogēna BRCA1 gēna mutācija. Ģenētiskā izmeklēšana būtu vēlama arī pacientes māsai, kā arī meitām- pēc pilngadības sasniegšanas. Taču neskatoties uz ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem augšminētās asinsradnieces būtu iesaistāmas skrīningnovērošanā no 25 gadu vecuma.

Pēdējais aplūkojamais dzimtas ciltskoks (C9) ir ar sešiem krūts un olnīcu vēža saslimšanas gadījumiem, kā arī verificētu patogēnu BRCA1 gēna mutāciju (sk. 20. att.).



20. attēls. Iedzimta krūts un olnīcu vēža ģimene (C9) ar sešiem šo lokalizāciju saslimšanas gadījumiem un BRCA1 gēna mutāciju

Mutācija tika konstatēta pārstāvei (III:4), kurai pašai ir gan krūts, gan olnīcu vēzis. Iedzimtība saistās gan ar tēva līniju, gan mātes. Šai pacientei mutācija tika atrasta krūts vēža ārstēšanas laikā, līdz ar to viņai kā augsta riska pacientei būtu rekomendējama profilaktiska olnīcu ablācija, kas iespējams pasargātu no olnīcu vēža attīstības vēlāk (par cik mutācija tika atklāta ģenētiskās izmeklēšanas sākumposmā, tad paciente par to netika informēta, kā arī netika rekomendēti profilaktiskie pasākumi). Bez jau minētās pacientes ģenētiskā izmeklēšana būtu veicama tās māsai (III:3) un meitai (IV:4), kā arī pusbērnmeitai (IV:6). Taču visas trīs būtu iekļaujamas skrīninprogrammās neskatoties uz ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem.

Diskusija

Saslimšanas vecums

Pētījumā iekļautās krūts un olnīcu vēža patientes ar ļaundabīgiem audzējiem bija saslimušas ātrāk (ar krūts vēzi- $45,8 \pm 9,9$, bet ar olnīcu vēzi- $48,4 \pm 9,9$) nekā tas novērojams vispārējā populācijā, kur krūts un olnīcu vēža saslimšanas maksimums vērojams 60- 74 gadus vecu sieviešu grupā (Latvian Cancer Registry, 2001- 2004). Tāpēc iegūtos rezultātus nevar attiecināt uz visu krūts un olnīcu vēža pacienšu populāciju. Varētu minēt, ka agrīni saslimušu sieviešu iesaistīšana pētījumā bija mērķtiecīga, jo pārmantots vai iedzimts krūts un olnīcu vēzis (saistībā ar mutācijām BRCA gēnos) raksturojas ar agrīnāku saslimšanu (vidēji 5- 15 gadus ātrāk nekā sporādisku audzēju gadījumos)(Claus, Risch et al., 1994; Struewing, Hartage et al., 1997). Pētījuma ietvaros redzams, ka saslimšana ar krūts vēzi konstatējama agrāk nekā ar olnīcu vēzi, kaut gan saslimšanas vecumu atšķirība abiem audzējiem nav būtiska (2,6 gadi). Tāpat vērojams atšķirīgs pacienšu īpatsvars krūts (72,7%) un olnīcu (56%) vēža pacienšu grupās, kas saslimušas līdz menopauzei (nosacīti 50 gadu vecumam), kas arī norāda uz agrīnāku saslimšanu krūts vēža gadījumā. Salīdzinot saslimšanas vecumus pacientēm ar un bez BRCA1 gēna mutācijām, konstatējām, ka krūts vēža pacienšu grupā vērojama būtiski agrīnāka saslimšana pacientēm ar mutācijām ($40,17 \pm 10,86$ gadi) nekā pacientēm bez mutācijām ($46,64 \pm 9,71$ gadi). Turpretim olnīcu vēža pacienšu grupā šādas saslimšanas vecuma atšķirības pētījumā iekļautajām slimniecēm nekonstatējām (BRCA1 nesējas- $47,60 \pm 7,08$ gadi, bez mutācijām $48,69 \pm 10,62$ gadi). Tātad BRCA1 mutāciju gadījumā patientes ar krūts un/vai olnīcu vēzi saslimst premenopauzālajā vecumā, tomēr vērojama saslimšanas vecuma atšķirība- ar krūts vēzi saslimst agrāk nekā ar olnīcu vēzi.

Ķermeņa masas indekss

Abās pacienšu grupās novērojām liekā svara problēmas, jo vidējais ķermeņa masas indekss gan krūts vēža, gan olnīcu vēža pacientēm bija praktiski vienāds (krūts vēža grupā- $27,9 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$; olnīcu vēža grupā- $27,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$). Tāpat konstatējām, ka liekā svara problēmas palielinās, pieaugot pacienšu vecumam gan krūts vēža, gan olnīcu vēža slimnieču grupās. Varētu runāt par pilnīgi neatkarīgu riska faktoru krūts un olnīcu vēža attīstībai- adipozitāti. Tiek uzskatīts, ka ~25% no visiem krūts vēža gadījumiem pasaulē saistīti ar liekā svara problēmām (IARC

Handbook's of Cancer Prevention, 2002). Tāpat pētījumos ir noteikts relatīvais risks saistībā ar ķermeņa masas indeksu, kas lielāks par normu 25kg/m^2 (McTiernan, 2003). Tā, piemēram, ja KMI ir $25-29,9\text{kg/m}^2$, tad krūts vēža attīstības RR ir 1,34, 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 izdarīti arī olnīcu vēža gadījumā, kur pētījumos konstatēts, ka KMI esot lielākam par 25kg/m^2 palielinās olnīcu vēža attīstības risks (OR=1,95; 95%CI 1,44- 2,64) (Pan, Johnson et al., 2004). Iespējams, liekais svars varētu būt kā viens no riska faktoriem augšminēto audzēju attīstībā Latvijā, līdz ar to varētu veikt izskaidrojošu, izglītojošu informatīvu kampaņu sievietēm, lai samazinātu saslimstību ar šiem audzējiem, normalizējot svaru. Varētu būt nozīmīgi apzināt visas viena saslimšanas gada krūts un olnīcu vēža pacientēs, noteikt to KMI un analizēt kopsakarības.

Slimības stadija

Pētījumā nekonstatējam būtiskas atšķirības krūts vēža pacientu sadalījumā slimības stadijās, ņemot vērā ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi šīm pacientēm. Medicīniskajā literatūrā minēts, ka ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža gadījumā asinsradniecēm audzējus konstatē agrīni (Gomes, Gulmaraes et al., 1995; Pharoah, Nicholas et al., 1997). Tas pamatā saistās ar mutiskas informācijas nodošanu no paaudzes paaudzē, kā arī pašu radniecību 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 papildizmeklējumiem vēl pirms simptomu parādīšanās. Mūsu pētījumā šīs pozitīvās tendences nekonstatējam.

Audzēju histoloģiskie tipi

Analizējot pētījumā iekļauto krūts vēža pacientu audzēju histoloģiskos tipus, konstatējam, ka gan mutāciju nesējam, gan pacientēm bez mutācijām dominējošie ir vadu un daiviņu tipa audzēji. Savukārt, mutāciju nesēju grupā (13,8% gadījumu) biežāk nekā grupā bez mutācijām (2,8% gadījumu) konstatējam medulāra tipa ļaundabīgos audzējus. Arī medicīniskajā literatūrā tiek minēts, ka medulāra audzēja gadījumā, sevišķi, ja paciente saslimusi agrīnā vecumā, ieteicams

veikt BRCA1 gēna izmeklēšanu, jo šīs histoloģiskās atradnes gadījumā iespējama BRCA1 gēna mutācija (Eisinger, Jacquemier et al., 1998; Lakhani, Jacquemier et al., 1998). Mūsu pētījumā nebija nevienas pacientes ar *in situ* vadu vai daiviņu tipa audzējiem, jo šādas histoloģiskās atbildes gadījumā reti tiek atrastas mutācijas BRCA gēnos (Breast Cancer Linkage Consortium 1997).

Olnīcu vēža slimnieču grupā gan mutāciju nesējām, gan pacientēm bez mutācijām dominējošais histoloģiskais tips bija cistadenokarcinoma. Kaut gan tās īpatsvars mutāciju nesēju grupā (92% gadījumu) un pacientēm bez mutācijām (77,1% gadījumu) bija nedaudz atšķirīgs. Līdzīgi vērojumi konstatējami arī medicīniskajā literatūrā, kur BRCA1 gēna izraisītie olnīcu audzēji 94% gadījumu ir cistadenokarcinomas, savukārt, sporādiska olnīcu vēža gadījumā šis histoloģiskais tips konstatējams retāk ~60% gadījumu (Berchuk, Heron et al., 1998).

Prognostiskie un diagnostiskie marķieri

Šai sadaļā aplūkosim estrogēnu un progesterona receptoru atradni krūts vēža slimniecēm, kā arī audzēju marķiera CA125 noteikšanu olnīcu vēža pacientēm. Pētījumā iegūtie rezultāti par negatīvu hormonreceptoru atradni BRCA1 gēna mutāciju nesējām apstiprina šo audzēju slikto prognozi. Tas sasauca arī ar medicīniskajā literatūrā minēto, ka BRCA1 gēna mutāciju izsauktie krūts audzēji ir hormonreceptoru negatīvi un prognostiski nelabvēlīgāki (Lakhani, Van DE Vijver et al., 2002; Lakhani, Reis- Filho et al., 2005). 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. 6.,7. tab.).

CA125 audzēja marķierim nepiemīt pietiekama jūtība un specifiskums olnīcu vēža gadījumā, lai to izmantotu olnīcu vēža skrīningam, tomēr tā noteikšanu plaši pielieto gan diagnostikā, gan arī terapijas efektivitātes novērtēšanā. Atsevišķi autori uzskata, ka šā marķiera līmeņa pieaugums asinīs virs 65U/ml korelē ar olnīcu vēža iespējamību, sevišķi, sievietei perimenopauzālajā periodā (Eltabbakh, Belinson et al., 1997). Mūsu pētījumā konstatējām CA125 līmeņa paaugstinājuma atšķirības pacientēm ar BRCA1 gēna mutācijām un bez tām. Mutāciju nesējām marķiera līmeņa paaugstinājums bija izteiktāks, kā arī šī atradne bija statistiski ticama ($p=0,017$).

Ārstēšana

Pētījumā iekļautās krūts un olnīcu vēža slimnieces saņēma konsīlija noteikto tipveida ārstēšanu. Ārstēšanas plānā netika ieviestas korekcijas saistībā ar iedzimtību un BRCA1 gēna mutācijas atradni. Krūts vēža pacienšu grupā pamatārstēšanas metode bija kombinētā terapija (72%), sevī ietverot operāciju, ķīmijterapiju un staru terapiju. Olnīcu vēža pacientēm, savukārt- 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 būtu bijis vēlams veikt profilaktiska olnīcu ablācija, kas par 90% samazinātu olnīcu vēža attīstības risku (Rebbeck, Levin et al., 1999; Kauff, Satagopan et al., 2002; Eisen, Lubinski et al., 2005; Narod, 2006; Domchek and Weber, 2006). Tas nozīmē, ka šīs piecas patientes no saslimšanas ar olnīcu vēzi, iespējams, varēja arī izvairīties. Divām mutāciju nesējām, kam vispirms bijis olnīcu vēzis un tad krūts vēzis, varēja rekomendēt, ņemot vērā medicīniskajā literatūrā minēto (Domchek and Weber, 2006; Narod, 2006), profilaktisku medikamentu (tamoksifēns) lietošanu, abpusēju mastektomiju vai iekļaušanos skrīningprogrammās, kas vai nu novērstu saslimšanu ar krūts vēzi vai to atklātu agrīni. 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, divām no viņām konstatētas arī BRCA1 gēna mutācijas. Vienlaicīga abpusēja krūts vēža gadījumā vajadzētu meklēt BRCA1 gēna mutācijas. Tikai 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 ļāvis izvairīties no audzēja attīstības otrajā krūtī (Domchek and Weber, 2006; Narod, 2006). Pārējās trīs mutāciju nesējas ar krūts vēzi saslimušas vēl 80. gadu beigās vai 90. gadu sākumā, kad BRCA gēni vēl nebija identificēti, līdz ar to nebija izstrādātas profilaktiskās rekomendācijas. Iepriekš minētie piemēri norāda, ka šīm augsta riska pacientēm ir nepieciešama ārstēšanas plāna korekcija, tajā ietverot ķīmijprofilaksi vai profilaktiskas operācijas. Tāpat jāpanāk, lai šos vēža novēršanas vai agrīnas atklāšanas pasākumus mutāciju nesējām garantētu un apmaksātu valsts, tos nepieciešams iekļaut onkoloģisko pacienšu aprūpes standartos.

Ģimenes onkoloģiskā anamnēze

Lielākajai daļai- 137 krūts vēža slimniecēm jeb 65,6% un 81 olnīcu vēža slimniecēm jeb 75% bija pozitīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze. No asinsradiniekiem ar vēzi visbiežāk bija slimojušas pacienšu mātes- 69 gadījumos vai 33% krūts vēža pacientēm un 34 gadījumos vai 31,5% olnīcu vēža pacientēm. Datus par mātes slimību iegūt bija vieglāk, tie bija precīzāki nekā attiecībā uz citām radniecēm. Pretstatam ziņas par pārējo radnieku onkoloģiskajām saslimšanām bija ievērojami retāk. Par cik iedzimtais krūts un olnīcu vēža sindroms pamatā saistās ar šo audzēju esamību ģimenēs (Narod, 2002), tad mūs no ģimenes onkoloģiskās anamnēzes viedokļa interesēja krūts un olnīcu vēža gadījumi sievietes kārtas asinsradniecēm. Krūts vēža pacienšu grupā 31,6% jeb 66 gadījumos krūts un/vai olnīcu vēzis bija kādai no pirmās vai otrās pakāpes asinsradnieci un 15 gadījumos tas bija saistīts arī ar mutāciju atradni šajās ģimenēs. Olnīcu vēža pacienšu grupā 37% jeb 40 gadījumos bija pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze asinsradnieci un 17 gadījumos atrastas mutācijas BRCA1 gēnā. Iegūtie rezultāti liecina, ka pozitīva krūts un/vai olnīcu vēža anamnēze ģimenē ir nozīmīgs riska faktors krūts un olnīcu vēža attīstībai asinsradnieci, kā arī mutācijas atradnei šajā ģimenē. Tāpat mūs interesēja ģimeņu īpatsvars ar vairākiem krūts un/vai olnīcu vēža saslimšanas gadījumiem, kā arī mutāciju atradne šajos gadījumos. Pētījumā bija neliels augsta riska ģimeņu (vismaz divi un vairāk krūts un/vai olnīcu vēža gadījumi) īpatsvars – 24 krūts vēža pacienšu grupā (11,5%) un 17 olnīcu vēža pacienšu grupā (15,7%), kurām pēc medicīniskajiem kritērijiem būtu rekomendējama arī BRCA1 gēna mutāciju noteikšana. Šajā augsta riska pacienšu grupā tika konstatētas piecas (20,8%) mutāciju nesējas krūts vēža grupā un astoņas (47,0%) olnīcu vēža grupā, kas apliecina biežu mutācijas atradni augsta riska ģimenēs (Struewing, Tarone et al., 1996; Struewing, Hartage et al., 1997). Mūsu pētījumā bija samērā liels skaits vidēja riska ģimeņu (viens krūts un/vai olnīcu vēža gadījums)- 42 krūts vēža pacienšu grupā (20,1%) un 23 olnīcu vēža pacienšu grupā (21,3%), kurām BRCA1 gēna izmeklēšanas veikšana diskutabla (Struewing, Tarone et al., 1996; Malone, Daling et al., 1998). Tomēr vidēja riska ģimenēs konstatējām 10 mutācijas (23,8%) krūts vēža pacientēm un deviņas mutācijas (39,1%) olnīcu vēža pacientēm. Tātad iegūtie rezultāti norāda, ka Latvijā BRCA1 gēna izmeklēšana rekomendējama arī vidēja riska ģimenēm. Pats interesantākais, ka pētījumā BRCA1 gēna mutācijas atradām samērā daudzām pacientēm bez pozitīvas ģimenes

krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzes jeb sporādiska vēža gadījumā, kad ģenētiskai izmeklēšanai nav indikāciju. Krūts vēža 143 pacienšu grupā bez ģimenes anamnēzes konstatējām 14 BRCA1 mutāciju nesējas (9,8%). Olnīcu vēža 68 pacienšu grupā- 8 BRCA1 mutāciju nesējas (11,8%). Lai gan arī medicīniskajā periodikā BRCA1 gēna mutāciju nesēju īpatsvars sporādiskā vēža gadījumā dažādās populācijās ir variabls no 3,5- 3,6% Lielbritānijā (Peto, Collins et al., 1999; Ellis, Greenman et al., 2000) līdz 13% Izraēlā (Fitzgerald, MacDonald et al., 1996) un 13,5% Polijā (Menkiszak, Gronwald et al., 2003). 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 pacients 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 pārdoši izteikt minējumu, ka Latvijā BRCA1 gēna mutācijas populācijā sastopamas biežāk kā citviet Eiropā, jo mūsu materiāls ir gana mazskaitlīgs, lai iegūtos rezultātus attiecinātu uz visu populāciju kopumā.

Mūs interesēja, kurš no audzējiem (krūts vai olnīcu) ģimenes anamnēzē ir nozīmīgāks riska personu apzināšanai. Medicīniskajā periodikā minēts, ka olnīcu vēzim ģimenes anamnēzē ir svarīgāka nozīme kā riska faktoram iedzimta krūts un olnīcu vēža sindroma gadījumā nekā krūts vēzim (Greggi, Ponder et al., 1991; Antoniou, Pharoah et al., 2003). Krūts vēža slimnieču grupā novērojām, ka tieši krūts vēzim ģimenes anamnēzē ir būtiska loma, šīs lokalizācijas audzēju riska personu apzināšanā. Krūts vēzi ģimenē konstatējām piecas reizes biežāk nekā olnīcu vai krūts/olnīcu vēzi šajās ģimenēs. Olnīcu vēža pacienšu grupā nebija būtiskas atšķirības riska personu apzināšanā, ņemot vērā to, vai ģimenē bijis krūts vai olnīcu vēzis. Mēs konstatējām vienlīdz biežu krūts vai olnīcu vēža esamību šajās ģimenēs.

Iedzimta krūts un/vai olnīcu vēža gadījumā nākamo paaudžu asinsradnieki parasti ar šiem audzējiem saslimst agrāk nekā iepriekšējās paaudzēs (Greggi, Ponder et al., 1991; Pharoah, Nicholas et al., 1997). Arī mēs analizējām slimnieču un to asinsradnieku saslimšanas vecumus ar krūts un/vai olnīcu vēzi. Kaut statistiski ticamas korelācijas neiegūvām, tomēr krūts vēža

gadījumā pacientes vidēji saslima par astoņiem gadiem agrāk nekā to asinsradnieces, bet olnīcu vēža gadījumā par diviem gadiem agrāk.

Pacientes onkoloģiskā anamnēze

Pacientes ar BRCA gēna mutāciju ir predisponēts vairāku lokalizāciju ļaundabīgu audzēju attīstībai (Risch, McLaughlin et al., 2001; Antoniou, Pharoah et al., 2003). Līdzīgi novērojumi konstatēti arī pozitīvas ģimenes onkoloģiskās anamnēzes gadījumā (Narod, 2002). Pētījumā gan krūts vēža, gan olnīcu vēža pacienšu grupās konstatējām pacientes, kurām bez augšminētajiem ļaundabīgajiem audzējiem bijuši arī citi (skat. 17., 40. tab.). Tomēr krūts vēža pacienšu grupā to novērojām krietni biežāk- 41 gadījumā vai 19,6% nekā olnīcu vēža gadījumā- 11 sievietēm vai 10,2%. Šādos gadījumos biežākās audzēju lokalizācijas bija krūts un olnīcu vēzis, kaut kopumā apzinājām astoņus dažādu lokalizāciju audzējus. Mums interesēja BRCA1 gēna mutāciju atradne saistībā ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgo audzēju esamību pacientēm (skat. 18., 41. tab.; 57. un 75.lpp). Starp krūts vēža pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem konstatējām 13 BRCA1 gēna mutāciju nesējas vai 44,8% no visām šā gēna mutāciju nesējām. Tas liecina, ka paciente vairāku lokalizāciju audzēju gadījumā, iespējams, ir BRCA1 gēna mutācijas nesēja. To pierādījām nosakot citas lokalizācijas audzēja attīstības riskus BRCA1 gēna mutācijas gadījumā krūts vēža pacientēm. Konstatējām, ka pacientēm ar mutācijām šajā gēnā, pastāv reāls risks saslimt ar krūts vai olnīcu vēzi (OR=4,41; RR=3,33; $p=0,00023$), jo citas lokalizācijas audzēju (nieru) BRCA1 gēna mutācijas nesējai konstatējām tikai vienā gadījumā. Tomēr olnīcu vēža pacienšu grupā tikai divām (8% no visām olnīcu vēža mutāciju nesējām) no 11 pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem konstatējām BRCA1 gēna mutācijas. Šajā grupā nekonstatējām citu ļaundabīgu audzēju attīstības riska pieaugumu saistībā ar mutācijas esamību olnīcu vēža pacientei (OR=0,71; RR=0,77; $p=0,68$), kaut tas nav statistiski ticams. Tas saistīts ar vairāku lokalizāciju audzēju pacienšu nelielo skaitu olnīcu vēža slimnieču grupā. Pētījumā novērojām, ka olnīcu un krūts vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem saslimst agrāk nekā pacientes tikai ar vienas lokalizācijas audzējiem. Krūts vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju audzējiem saslimst vidēji 3,7 gadus agrāk nekā pacientes ar vienu audzēju un šī atšķirība ir statistiski ticama $p=0,031$. Olnīcu vēža pacientes ar vairāku lokalizāciju audzējiem saslimst vidēji 4,2 gadus agrāk, bet tas nav statistiski ticami $p=0,18$. Tas liek secināt, jo agrīnāk BRCA1 gēna mutācijas nesēja saslimusi ar krūts un/vai olnīcu vēzi, jo lielāka iespējamība

sagaidīt arī citu ļaundabīgu audzēju attīstību. Pētījuma ietvaros analizējām vidējo dzīvildzi krūts un olnīcu vēža pacientēm ar vienu vai vairāku lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem (sk. 19., 42.tab.; 57. un 76.lpp) . Gan krūts, gan olnīcu vēža pacienšu grupās tā bija sliktāka pacientēm ar vairāku lokalizāciju audzējiem, bet olnīcu vēža grupā šī atšķirība bija būtiskāka.

BRCA1 gēna mutācijas

Šis ir vēsturiski pirmais pētījums Latvijā sadarbībā ar LU BMC, kur noteiktas BRCA1 gēna mutācijas krūts un olnīcu vēža pacientēm, kā arī aplūkoti šo slimību klīniskie aspekti saistībā ar mutāciju atradni. Pētījumu sākumposmā mutācijas tika meklētas visā BRCA1 gēnā, bet vēlāk, konstatējot divu izplatītāko mutāciju sastopamību biežāk nekā 80% gadījumos (Tikhomirova, Sinicka et al., 2005), ģenētiskā izmeklēšana aprobežojās ar izplatītāko mutāciju sijājošo diagnostiku. Mūsu pētījuma ietvaros konstatējām 54 BRCA1 gēna patogēnu mutāciju nesējas (17,0%) starp 317 krūts un olnīcu vēža pacientēm. Pētījumā atradām piecas no septiņām BRCA1 gēna patogēnajām mutācijām, kas konstatētas Latvijā (Sinicka, Tikhomirova et al., 2005). Mutācijas krūts un olnīcu vēža pacientēm, gan arī abās grupās kopā var aplūkot 52. tabulā.

52. 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

Kā redzams, visbiežāk abās pacienšu grupās konstatējām 5382insC mutāciju. Viennozīmīgi patogēna insercijas tipa mutācija, kuras rezultātā parādās jauns nukleotīds, kas izmaina tālāko DNS secību, un tā rezultātā tiek pārtraukta proteīna sintēze („stop” kodons). Visbiežāk tā

sastopama Krievijā (visvairāk Sibīrijā), bet tās biežums samazinās pakāpeniski Eiropas virzienā; kā izplatītākā tā ir daudzās Austrumeiropas un Centrāleiropas valstīs, arī Latvijā (Szabo and King, 1997; Ramus, Kote- Jarai et al., 1997; Csokay, Tihomirova et al., 1999; Gorski, Byrski et al., 2000; Van Der Looij, Szabo et al., 2000; Konstantopoulou, Kroupis et al., 2000; Meindl 2002; Tereschenko, Basham et al., 2002; Loginova, Pospekhova et al., 2003; Menkiszak, Gronwald et al., 2003; Foretova, Machackova et al., 2004; Sinicka, Stengrevics et al., 2004; Tikhomirova, Sinicka et al., 2005; Kampova- Polevaja and Cistjakovs 2006). Līdz mums tā iedzīvotāju migrācijas rezultātā nonākusi viduslaikos (Szabo and King, 1997). Šī ir arī izplatītākā Aškenazi ebreju *ciltstēva* mutācija (Tonin, Weber et al., 1996). Gan krūts vēža, gan olnīcu vēža pacienšu grupās šī bija biežākā mutācija, sastopama vairāk nekā 50% gadījumu. Astoņām (26,7%) no 30 sievietēm 5382insC mutācijas nesējām konstatējām vai nu krūts vēzi vai olnīcu vēzi kā otro audzēja lokalizāciju, pie kam abas lokalizācijas bija vienlīdz bieži- četros gadījumos. Tātad 5382insC mutācijas gadījumā var attīstīties gan krūts, gan olnīcu vēzis, kā arī šīm pacientēm vienlīdz bieži var būt krūts un olnīcu vēzis kā otrā audzēja lokalizācija. Augšminētās mutācijas bieža sastopamība olnīcu vēža slimniecēm novērota arī citās kaimiņvalstīs- Krievijā un Polijā (Gayther, Harrington et al., 1997; Gorski, Byrski et al., 2000). Tomēr saslimšanas vecumi šīs mutācijas gadījumā atšķiras- ar krūts vēzi saslimst ~41 gada vecumā, bet ar olnīcu vēzi ~46 gadu vecumā. Lai gan arī vispārējā krūts un olnīcu vēža slimnieču populācijā saslimšanu ar olnīcu vēzi novēro nedaudz vēlāk nekā ar krūts vēzi.

Otra izplatītākā mutācija Latvijā (Sinicka, Stengrevics et al., 2004; Tikhomirova, Sinicka et al., 2005) un arī šajā pētījumā bija 4154delA, kuru konstatējām vienlīdz bieži gan krūts, gan olnīcu vēža pacientēm, bet kopumā 19 gadījumos. Vienīgi olnīcu vēža pacienšu grupā tās īpatsvars bija lielāks (konstatējām 40% gadījumu). Arī šī mutācija ir neapšaubāmi patogēna, tās rezultātā notiek viena nukleotīda izdzēšana DNS ķēdē, kas noved pie proteīna sintēzes pārtraukšanas („stop” kodons). Šī mutācija bieži sastopama arī citās Austrumeiropas valstīs- Polijā (Gorski, Byrski et al., 2000), Krievijā (Gayther, Harrington et al., 1997), Baltkrievijā (Oszurek, Gorski et al., 2001), kā arī citviet pasaulē- Somijā (Sarantaus, Vahteristo et al., 2001), Kanādā (BIC), ASV (BIC). Četrām (21,1%) no 19 sievietēm ar 4154delA mutācijām konstatējām krūts vēzi kā otro audzēja lokalizāciju. Līdzīgi kā 5382insC mutācijas gadījumā arī šīs mutācijas gadījumā var attīstīties gan krūts, gan olnīcu vēzis, bet kā otrā lokalizācija krūts vēzis. Taču 4154delA mutācijas gadījumā biežāk konstatējām pozitīvu ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža anamnēzi 13 gadījumos (68,4%),

salīdzinot ar 5382insC, kur tā bija pozitīva 16 gadījumos (53,3%). Saslimšanas vecumi līdzīgi kā 5382insC mutācijas gadījumā: krūts vēzim ~41 gads, bet olnīcu vēzim nedaudz vēlāk ~49 gadi. Latvijā abu biežāko BRCA1 mutāciju izsauktie 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 konstatējām gan krūts, gan olnīcu vēža pacientēm, bet kopumā tikai trijos gadījumos. Šīs mutācijas gadījumā DNS ķēdē nomainās nukleotīds, kā rezultātā proteīnā mainās aminoskābe, kas visā visumā klīniski varētu būt nenozīmīgi, bet šajā gadījumā izmaiņas skar funkcionāli nozīmīgu gēna daļu, tāpēc šī mutācija ir patogēna (Brzovic, Meza et al., 1998). Latvijā tā sastopama retāk nekā citviet Austrumeiropā, visbiežāk tā atrasta krūts un olnīcu vēža pacientēm Polijā, Ungārijā, Čehijā un Vācijā (Gorski, Byrski et al., 2000; Van Der Looij, Szabo et al., 2000; Meindl 2002; Foretova, Machackova et al., 2004). Šo mutāciju konstatējām 22 gadus vecai krūts vēža pacientei, kas mūsu pētījumā ir pati jaunākā mutācijas nesēja. 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 konstatējām 185delAG mutāciju, viņai vēlāk attīstījās arī otras krūts ļaundabīgs audzējs. Sena mutācija no viduslaikiem, kura ir *ciltstēva* mutācija Aškenazi ebreju populācijā (Tonin, Weber et al., 1996). Patogēna mutācija, kuras rezultātā tiek pārtraukta proteīna sintēze („stop” kodons).

No pētījumā iekļautajām pacientēm vienai krūts vēža slimniecei konstatējām 962del4 BRCA1 gēna mutāciju, kurai pēc tam attīstījās arī olnīcu vēzis kā otrā audzēja lokalizācija. Mutācija ir patogēna, tās rezultātā notiek viena nukleotīda izdzēšana DNS ķēdē, kas noved pie proteīna sintēzes pārtraukšanas („stop” kodons). Šī mutācija sastopama arī citās valstīs- Austrijā (Wagner, Moslinger et al., 1998), Vācijā (Meindl 2002), ASV (Janezic, Ziogas et al., 1999).

BRCA1 gēna mutācijas biežāk konstatējām olnīcu vēža pacientēm- 25 pacientēm vai 23,1% gadījumos. Krūts vēža pacientēm atradām 29 BRCA1 gēna mutācijas jeb 13,9% gadījumos. 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 slimnieču 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). Tomēr jāpiemin, ka abās pacienšu grupās anamnētiskās ziņas par mātes slimošanu ar ļaundabīgām saslimšanām bija visbiežākās, salīdzinot ar pārējiem asinsradiniekiem. Lai objektīvi varētu izvērtēt un pārbaudīt anamnēzes ziņas, par cik ļoti ticams, ka daudzos gadījumos tās ir nepilnīgas, būtu nepieciešama to dokumentāla pārbaude. To varētu veikt

izmantojot Latvijas Vēža reģistra slimnieku datu bāzi, lai gan daudziem pacientiem to asinsradinieki izklīduši vai nu bijušajā PSRS teritorijā, vai pēc Otrā pasaules kara beigām citviet pasaulē. Tā kā dokumentāla informācijas pārbaude varētu būt problemātiska. 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 anamnētiskās informācijas pārbaudi un precizēšanu.

Dzīvildze

Analizējot pētījumā iegūtos rezultātus, mūs interesēja BRCA1 gēna mutāciju ietekme uz pacientu dzīvildzi (sk. 28., 51. tab.; 63. un 82.lpp), kā arī personīgas vairāku ļaundabīgu audzēju esamības ietekme uz to (sk. 20., 43. tab.; 58. un 76.lpp).

Krūts vēža pacientu 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 (Marcus, Page et al., 1997; Stoppa- Lyonnet, Ansquer et al., 2000; Phillips 2000; Moller, Borg et al., 2001). Tātad BRCA1 gēna mutācijas esamība pacientei ir arī negatīvs dzīvildzes prognostiskais marķieris pašai slimniecei. Salīdzinot abu BRCA1 gēna izplatītāko mutāciju izraisīto krūts audzēju pacientu 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), kuras gadījumā dzīvildzes rādītāji ir tikai par pieciem mēnešiem sliktāki nekā pacientēm bez mutācijām. Faktiski 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 pacientu 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 (Rubin, Benjamin et al., 1996). 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 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). Tās apstiprina vispārzināmās patiesības, ka 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 ļaundabīgajiem audzējiem. Abās pacienšu grupās dzīvildze bija ilgāka pacientēm tikai ar vienas lokalizācijas ļaundabīgajiem audzējiem (krūts vēža grupā 173 mēneši, 95%CI 134- 212; olnīcu vēža grupā- 50 mēneši, 95%CI 44- 56). Pacientēm ar vairāku lokalizāciju ļaundabīgajiem 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 ļaundabīgajiem 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 konstatējām 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 lielāks, 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 lielāks, ja ar šo slimību bija slimojusi viņas māte vai jebkura cita I un/vai II pakāpes asinsradiniece.
3. Pacientēm ar vairāku 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.
- Tikhomirova 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 ovarian 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 ovarian 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 ovarian 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

Vēres

- Adami, H.O., J. Hansen, et al. (1980). „Familiarity in breast cancer: a case control study in a Swedish population.” Brit J Cancer **42**: 71-7.
- Altman, D.G. (1991). Practical statistics for medical research. London, UK, Chapman & Hall.
- Altman, D.G. (2000). Statistics with confidence. London, UK, BMJ.
- Ambrosone, C.B., J.L. Freudenheim, et al. (1996). „Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk.” JAMA **276**(18): 1494-01.
- Amos, C.I., G.L. Shaw, et al. (1992). “Age at onset for familial epitheloid ovarian cancer.” JAMA **268**: 1896-9.
- Anderson, K.E., D.F. Easton, et al. (1992). “Cancer mortality in the first degree relatives of young breast cancer patients.” Brit J Cancer **66**: 599-602.
- Andriev, N., F. Clavel, et al. (1993). “Variations in the risk of breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors.” J Clin Epidemiol **46**: 973-80.
- 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.
- 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.
- Anzick, S.L., J. Kanonen, et al. (1999). „AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer.” Science **277**: 965-8.
- Azavedo, S. (2006). “Breast cancer: reflections after 18 years of screening.” Abstract book of 4th Baltic Congress of oncology: 65-6.
- Backe, J., S. Hofferbert, et al. (1999). „Frequency of BRCA1 mutation 5382insC in German breast cancer patients.” Gyn Oncol **72**: 402-6.
- Baumann, P. and S.C. West (1998). “Role of the human RAD51 protein in homologous recombination and double-stranded break repair.” Trends Biochem Sci **23**: 247-51.
- Beral, A. and G. Reeves (1993). “Childbearing, oral contraceptive use and breast cancer.” Lancet **341**: 1102.
- Berchuk, A., K.A. Heron, et al. (1998). “Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer.” Clin Cancer Research **4**: 2433-7.
- Bishop, D.T. and E.J. Gardner. (1980). “Analysis of the genetic predisposition of cancer in individual pedigrees.” Cancer Incidence in Defined Population: 389-406.
- Blackwood, M.A. and B.L. Weber (1998). “BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine.” J Clin Oncol **16**: 1969-77.
- Borresen, A.L., T. I. Andersen, et al. (1992). “Screening for germline TP53 mutations in breast cancer patients.” Cancer Res **52**: 3234-6.
- Boyd, R. and S.C. Rubin. (1997). “Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications.” Gynecol Oncol **64**: 196-204.
- Bray, F., R. Sankila, et al. (2002). “Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995.” Eur J Cancer **38**(1): 99-166.

- 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.
- Broca, P.P. (1866). “Traite des tumeurs.” Asselin, Paris, 80.
- Brugarolas, J. and T. Jacks (1997). “Double indemnity: p53, BRCA and cancer-p53 mutation partially rescues developmental arrest in Brca1 and Brca2 null mice, suggesting a role for familial breast cancer genes in DNA damage repair.” Nat Med **3**: 721-2.
- Brzovic, P.S., J. Meza, et al. (1998). “The cancer-predisposing mutation C61G disrupts homodimer formation in the NH2-terminal BRCA1 Ring finger domain.” J Biol Chem **273**(14): 7795-9.
- Buchert, E.T., R.L. Woosley, et al. (1993). „Relationship of CYP2D6 (debrisoquine hydroxylase) genotype to breast cancer susceptibility.” Pharmacogenetics **3**: 322-7.
- Burki, N., A. Gencik, et al. (1987). “Familial and histological analyses of 138 breast cancer patients.” Breast Cancer Res Treat **10**: 159-67.
- Byrne, C., L.A. Brinton, et al. (1991). “ Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk.” Epidemiology **2**: 276-284.
- Caligo, M.A., S. Agata, et al. (2004). “The CHEK2 c. 1100delC mutation plays an irrelevant role in breast cancer predisposition in Italy.” Hum Mutat **24**(1); 100-1.
- Calle, E.E., L.M. Martin, et al. (1993). “Family history, age and risk of fatal breast cancer.” Epidemiology **138**: 675-81.
- Carter, C.L., C. Allen, et al. (1989). „Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases.” Cancer **63**(1): 181-7.
- Casey, M.J., C. Synder, et al. (2005). “Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations.” Gynecol Oncol **97**: 457-67.
- Chaturvedi, P., W.K. Eng, et al. (1999). “Mammalian Chk2 is a downstream effector of the ATM-dependent DNA damage checkpoint pathway.” Oncogene **18**: 4047-54.
- Chen, P.L., T.A. Sellers, et al. (1994). “Examination of the effect of nongenetic risk factors on the familial risk of breast cancer among relatives of postmenopausal breast cancer patients.” Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **3**: 549-55.
- Christensen, R. (1996). Analysis of variance. Design and regression. Applied statistical methods. London, UK, Chapman & Hall.
- Claus, E., N. Risch, et al.(1991).“Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study.” Am J Hum Genet **48**: 232-42.
- Claus, E., N. Risch, et al.(1994).„Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction.” Cancer **73**: 643-51.
- Colditz, G.A., W.C. Willett, et al. (1993). “Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses Health Study.” JAMA **270**: 338-43.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). “Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative re-analysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.”Lancet **347**: 1713-27.
- Combs, G.F. and W.P. Gray (1998). “Chemopreventive agents: selenium.” Pharm Ther **79**: 179-92.
- Crook, T., L.A. Brooks, et al (1998). “p53 mutation with frequent novel codons but not a mutator phenotype in BRCA1-and BRCA2-associated breast tumours.” Oncogene **17**: 1681-9.

- 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.
- Cullinane, C.A., J. Lubinski, et al. (2005). "Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation Carriers." Int J Cancer **117**: 988-91.
- Dagan, E., E. Friedman, et al. (2002). „Androgen receptor CAG repeat lengths in Jewish Israeli women who are BRCA 1/2 mutation carriers: relevance to breast/ovarian cancer morbidity." Eur J Hum Genet **10**: 724-8.
- Domchek, S.M. and B.L. Weber (2006). "Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." Oncogene **25**: 5825-31.
- Dozois, R.R., R.D. Kempers, et al. (1970). "Ovarian tumours associated with Peutz-Jeghers syndrome." Ann Surg **172**: 233-8.
- Dufault, M.R., B. Betz, et al. (2004). „ Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer." Int J Cancer **110**(3): 320-5.
- Durocher, F., P. Tonin, et al.(1996)." Mutation analysis of the BRCA1 gene in 23 families with cancer of the breast, ovary and multiple other sites." J Med Genet **33**: 814-19.
- Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (1998). "Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials." Lancet **351**: 1451-67.
- Easton, D.F., D.T. Bishop, et al. (1993). "Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families." Am J Hum Genet **52**: 678-701.
- Easton, D.F., D. Ford et al. (1995)."The Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers." Am J Hum Genet **56**: 265-71.
- Einbeigi, Z., A. Bergman, et al. (2001). „A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer." Eur J Cancer **37**: 1904-9.
- 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.
- Eisinger, F., J. Jacquemier, et al.(1998)."Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited." Cancer Research **58**(8): 1588-1592.
- 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.
- Eltabbakh, G.H., J.L. Belinson, et al. (1997). "Serum CA-125 measurements >65U/ml: clinical value." J Reprod Med **42**: 617-24.
- Fisher, B., J.P. Costantino, et al. (1998). "Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 study." J Nat Cancer Inst **90**: 1371-88.
- 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.
- Fletcher, S.W., W. Black, et al. (1993). "Report of the International Workshop on screening for breast cancer." J Nat Cancer Inst **85**: 1644-51.
- Ford, D., D. F. Easton, et al.(1995)."Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1 mutations carriers." Lancet **343**: 692-5.
- 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.
- 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.

- Friedman, E., J. Kotsopoulos, et al. (2006). „Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among BRCA mutations carriers.” Breast Cancer Res **8**: R15.
- Friedman, L.S., E.A. Ostermeyer, et al. (1994). “Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families.” Nat Genet **8**(4): 399-404.
- Futreal, P.A., Q. Liu, et al. (1994). “BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas.” Science **266**: 120-2.
- Gayther, S.A., W. Warren, et al. (1995). “Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for genotype/phenotype correlation.” Nat Genet **11**: 428-33.
- 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.
- Giguere, Y., E. Dewayilly, et al. (2001). “Short polyglutamine tracts in the androgen receptor are protective against breast cancer in the general population.” Cancer Res **61**: 5869-74.
- Go, R.C., M. C. King, et al. (1983). “Genetic epidemiology of breast cancer and associated cancers in high risk families. 1. Segregation analysis.” J Nat Cancer Inst **71**: 455-61.
- 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.
- Gorlin, R.J. (1995). “Nevoid basal cell carcinoma syndrome.” Dermatol Clin **13**: 113-25.
- Gorski, B., T. Byrski, et al. (2000). “BRCA1 founder mutations in Poland.” Am J Hum Genet **66**: 1963-8.
- Grabrick, D.M., L.C. Hartmann, et al. (2000). „Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer.” JAMA **284**: 1791-8.
- Greggi, S., B.A. Ponder, et al. (1991). “Establishment of a European Registry for familial ovarian cancer.” Eur J Cancer **27**: 113-5.
- Gronwald, J.N., N. Tung, et al. (2006). „Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update.” Int J Cancer **118**: 2281-4.
- Grzybowska, E., H. Zientek, et al. (2000). „High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer.” Hum Mutat **16**: 482-90.
- Hamann, U., H. Brauch, et al. (1997). “German family study on hereditary breast and/or ovarian cancer: Germline mutation analysis of the BRCA1 gene.” Genes Chromosomes Cancer **18**: 126-32.
- Helzlsouer, K.J., A.J. Alberg, et al. (1995). „Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer.” JAMA **274**: 1926-30.
- <http://www.uicc.org>
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive agents. (2002). “Weight control and physical activity.” IARC Handbooks of cancer prevention, vol. **6**, France, IARC.
- Itoh, H., R. S. Houlston et al. (1990). “Risk of cancer death in first-degree relatives of patients with hereditary non-polyposis cancer syndrome (Lynch type II): a study of 130 kindreds in the United Kingdom.” Br J Surg **77**: 1367-70.
- Jakobs, I. (1994). „ Genetic, biochemical and multimodal approaches to screening for ovarian cancer.” Gynekol Oncol **55**: S22.
- 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.
- Jemal, A., T. Murray, et al. (2003). “Cancer statistics.” CA Cancer J Clin **53**: 5-21.
- Jernstrom, H., C. Lerman, et al. (1999). „Pregnancy increases the risk of early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers.” Lancet **354**: 1846-50.

- Jernstrom, H., J. Lubinski, et al. (2004). „Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation Carriers.” J Nat Cancer Inst **96**: 1094-8.
- Johansson, O., N. Loman, et al. (1998). “Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers.” Lancet **352**: 1359-60.
- Kahn, P (1996).” Coming to grips with genes and risk.” Science **274**: 496-8.
- Камрова-Полеважа, Е.В. and S.S. Cistjakovs (2006). Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Москва, RU, ГЭОТАР-Медиа: 246-256.
- 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.
- King, M.C., L. A. Cannon, et al.(1986).”Genetic analysis of human breast cancer: literature review and description of family data in Workshop.”Genet Epidemiol **3**(1): 3-13.
- King, M.C., S. Wieand, et al. (2001). “Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial.” JAMA **286**: 2251-6.
- 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.
- Kinzler, K.W. and B. Vogelstein (1997).“Gatekeepers and caretakers.” Nature **386**: 761-2.
- Konstantopoulou, I., C. Kroupis, et al. (2000). “BRCA1 mutation analysis in breast/ovarian cancer families from Greece.” Hum Mutation **16**: 272-3.
- Kotsopoulos, J., J. Lubinski, et al. (2005). “Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.” Cancer Causes Control **16**: 667-74.
- Kotsopoulos, J., J. Lubinski, et al. (2006). “Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.” (Submitted).
- Kowalska, E., S.A. Narod, et al. (2005). “Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation.” Cancer Epid Biom Prev **14**: 1302-6.
- Krontiris, T.G., B. Devlin et al (1993). “An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus.” N Engl J Med **329**: 517-23.
- 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.
- 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.
- 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.
- Levine, D.A. and J. Boyd (2001). “The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer: results from a case series.” Cancer Res **61**: 908-11.
- Levy-Lahad, E., A. Lahad, et al. (2001). “A single nucleotide polymorphism in the RAD 51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers.” Proc Nat Acad Sci USA **98**: 3232-6.
- Li, F.P., J. F. Fraumeni, et al. (1988).”A cancer family syndrome in 24 kindreds.” Cancer Res **48**: 5358-62.
- 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.

- Lynch, H.T. and P.Watson (1990). "Early age at breast cancer onset- genetic and oncologic perspective." Am J Epidemiol **131**: 984-6.
- Lynch, H.T., P. Watson, et al. (1991). "Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis." Cancer **67**: 1460-6.
- 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.
- Marcus, J.N., D.L. Page, et al. (1997). "BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes." Cancer **80**: 543-56.
- Marsh, D.J., P.L.M. Dahia, et al.(1997)."Germline mutations in PTEN are present in the Bannayan-Zonana syndrome." Nat Genet **16**: 333-4.
- Matthews, D.E. and V.T. Farewell (1988). Using and understanding medical statistics. London, UK, Karger.
- Mazoyer, S., A.M. Dunning, et al. (1996). "A polymorphic stop codon in BRCA2." Nat Genet **14**: 253-4.
- McPherson, K., M.P. Vessex, et al. (1987). "Early oral contraceptive use and breast cancer risk: results of another case-control study." Brit J Cancer **56**: 653-60.
- McTiernan, A. (2003). "Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified?" Oncologist **8**: 326-34.
- Meijers-Heijboer, H., B. VanGeel, et al. (2001). "Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation." N Engl J Med **345**: 159-64.
- Meijers-Heijboer, H., A. Van Den Ouweland, et al. (2002). „CHEK2-Breast cancer consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations." Nat Genet **31**(1): 55-9.
- 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.
- Menkiszak, J., J. Gronwald, et al. (2003). „Hereditary ovarian cancer in Poland." Int J Cancer **106**: 942-5.
- 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.
- Miki, Y., J. Swensen et al.(1994)." A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1." Science **266**: 66-71.
- Miki, Y., T. Katagiri, et al.(1996)." Mutation analysis in the BRCA2 gene in primary breast cancer." Nat Genet **13**: 238-40.
- 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.
- Nadel, M. and L.G. Koss (1967). "Klinefelter`s syndrome and male breast cancer." Lancet **ii**:366.
- Narod, S.A., H. Lynch, et al. (1993). "Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA1 mutation." Lancet **341**: 1101-2.
- Narod, S.A., D. Goldgar, et al. (1995). "Risk midifyers in carriers of BRCA1 mutations." Int J Cancer **64**: 394-8.
- Narod, S.A., H. Risch, et al. (1998). „Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer." N Engl J Med **339**: 424-8.
- Narod, S.A., J.S. Brunet, et al. (2000). „Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers." Lancet **356**: 1876-81.

- Narod, S.A., P. Sun, et al. (2001). "Ovarian cancer, oral contraceptives and BRCA mutations." N Engl J Med **345**: 1706-7.
- Narod, S.A., P. Sun, et al. (2001). "Tubal ligation and risk of ovarian cancer carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study." Lancet **357**: 1467-70.
- Narod, S.A. (2002). "Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer." Nat Rev Cancer **2**: 113-23.
- Narod, S.A., M.P. Dube, et al. (2002). "Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." J Nat Cancer Inst **94**: 1773-9.
- Narod, S.A. (2006). "Modifiers of risk of hereditary breast cancer." Oncogene **25**: 5832-6.
- Nathanson, K.L. and B.L. Weber (2001). "'Other' breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail." Hum Mol Genet **10**(7): 715-20.
- Neuhausen, S.L., A.K. Godwin, et al. (1998). "Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study." Am J Hum Genet **62**: 1381-8.
- Nguyen, H.N., H.E. Averette, 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.
- Offit, K., H. Pierce, et al. (2003). "Frequency of CHEK2* 1100delC in New York breast cancer cases and controls." BMC Med Genet **4**(1): 1.
- 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.
- Ottman, R., M. C. Pille et al.(1986)." Familial breast cancer in a population- based series." Am J Epidemiol **123**: 15-21.
- Pagano, M. and K. Gauvreau (2000). Principles of biostatistics. London, UK, Duxbury.
- Pan, S.Y., K.C. Johnson, et al. (2004). "Association of obesity and cancer risk in Canada." Am J Epid **159**: 259-68.
- Parazzini, F., C. Lavecchia, et al. (1992). "Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with a family history of the disease." Int J Cancer **51**: 677-81.
- Park, J.J., R.A. Irvine, et al. (2000). "Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) is a coactivator of the androgen receptor." Cancer Res **60**: 5946-9.
- Peelen, T., M. Van Vliet, et al. (1997). "A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families." Am J Hum Genet **60**: 1041-9.
- Penrose, L.S., H.J. McKenzie, et al.(1948)."Genetical study of human mammary cancer." Ann Eugen **14**(3): 234-66.
- Peto, J., D. F. Easton, et al.(1996)." Cancer mortality in relatives of women with breast cancer: the OPCS study." – Int J Cancer **65**:275-8.
- 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.
- Petrakis, N.L., (1977)." Genetic factors in the aetiology of breast cancer." Cancer **39**: 2709-15.
- 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.
- Phelan, C.M., C.A. Smith, et al. (1996). "Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus." Nat Genet **12**: 309-11.
- Phillips, K.A. (2000). "Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers." J Clin Oncol **18**: 107-12.

- Piek, J.M., P.J. Van Diest, et al. (2001). "Tubal ligation and risk of ovarian cancer." Lancet **358**: 844.
- Powell, C.B., E. Kenley, et al. (2005). "Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy." J Clin Oncol **23**: 127-32.
- Powles, T., R. Eeles, et al. (1998). "Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial." Lancet **352**: 98-101.
- 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.
- Rebbeck, T.R. (1997). "Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility." Cancer Epid Biom Prev **6**(9): 733-43.
- Rebbeck, T.R., J.M. Jaffe, et al. (1998). "Modification of clinical presentation of prostate tumours by a novel genetic variant in CYP3A4." J Nat Cancer Inst **90**: 1225-9.
- Rebbeck, T.R., P.W. Kantoff, et al. (1999). "Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat." Am J Hum Genet **64**: 1371-7.
- 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.
- Rebbeck, T.R., Y. Wang, et al. (2001). "Modification of BRCA1 and BRCA2 associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history." Cancer Res **61**: 5420-4.
- Rebbeck, T.R., H.T. Lynch, et al. (2002). "Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations." N Engl J Med **346**: 1616-22.
- Rebbeck, T.R., T. Friebel, et al. (2005). "Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group." J Clin Oncol **23**: 7804-10.
- 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.
- Rosen, P.P., M.L. Lesser, et al. (1982). "Epidemiology of breast carcinoma. Relationship of family history to tumour type." Cancer **50**: 171-9.
- Rosenblatt, K.A., D. B. Thomas, et al. (1991). "Breast cancer in men; aspects of familial aggregation." J Nat Cancer Inst **83**: 849-54.
- Rubin, S.C., I. Benjamin, et al. (1996). "Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1." N Engl J Med **335**: 1413-6.
- Russo, J., J. Rivera, et al. (1992). "Influence of age and parity on the development of the human breast." Breast Cancer Res and Treat **23**: 211-8.
- Salazar, H., A.K. Godwin, et al. (1996). "Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies." J Nat Cancer Inst **88**: 1810-20.
- 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.
- Satin, R.W., G.L. Rubin, et al. (1985). "Family history and the risk of breast cancer." JAMA **253**: 1908-13.
- Schildkraut, J.M., N. Risch, et al. (1989). "Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for breast/ovarian cancer relationship." Am J Hum Genet **45**: 521-9.

- Schubert, L., M. K. Lee, et al. (1997). "BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: Recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2." Am J Hum Genet **60**: 1031-40.
- Schwade, M., A. Cleas, et al. (2002). "BRCA2: a genetic risk factor for breast cancer." Cancer Letters **175**(1): 1-112.
- Scully, R., J. Chen, et al. (1997). "Association of BRCA1 with RAD51 in mitotic and meiotic cells." Cell **88**: 265-75.
- Shapiro, S. (1997). "Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan." J Nat Cancer Inst Monogr **27**: 578.
- Sharan, S.K., M. Morimatsu, et al. (1997). "Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by RAD51 in mice lacking BRCA2." Nature **386**: 804-10.
- 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.
- 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.
- Slattery, M.L. and R.A. Kerber. (1993). "A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah population database." JAMA **270**: 1563-8.
- Spigelman, A.D., V. Murday, et al. (1989). "Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome." Gut **30**(11):1588-1590.
- Steinberg, K., S.B. Thacker, et al. (1991). "A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer." JAMA **265**: 1985-90.
- Stoppa-Lyonnet, D., Y. Ansquer, et al. (2000). "Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations." J Clin Oncol **18**: 4053-9.
- Stratton, J.F., S.A. Gayther, et al. (1997). "Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer." N Engl J Med **336**: 1125-30.
- Struewing, J.P., L.C. Brody, et al. (1995). "Detection of 8 BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including one family with male breast cancer." Am J Hum Genet **51**: 1-7.
- Struewing, J.P., R.E. Tarone, et al. (1996). "BRCA1 mutations in young women with breast cancer." Lancet **347**: 1493-9.
- 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.
- Szabo, C.I. and M.C. King. (1997). "Population genetics of BRCA1 and BRCA2." Am J Hum Genet **60**: 1013-20.
- Swift, M., P.J. Reitnauer, et al. (1987). "Breast and other cancers in families with ataxia-teleangiectasia." N Engl J Med **316**(21): 1289-94.
- Tabar, L., G. Fagerberg, et al. (1992). "Update of the Swedish two-country program of mamographic screening for breast cancer." Radiol Clin North Am **30**: 187-93.
- Teare, M.D., S.A. Wallace, et al. (1994). "Cancer experience in the relatives of an unselected series of breast cancer patients." Brit J Cancer **70**: 102-11.
- Teibe, U. and U. Berķis (2001). Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem. Rīga, LV, AML/RSU.
- Tereschenko, I.V., V.M. Basham, et al. (2002). "BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer." Hum Mutat **19**: 184-8.
- The Breast Cancer Linkage Consortium (1999). "Cancer risks in BRCA2 mutation carriers." J Nat Cancer Inst **91**: 1310-6.

- Thompson, D. and D. Easton (2001). "Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers." Am J Hum Genet **68**: 410-9.
- Thorlacius, S., S. Sigurdsson, et al. (1997). "Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population." Am J Hum Genet **60**: 1079-84.
- Thorlacius, S., J.P. Struwing, et al. (1998). "Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation." Lancet **352**: 1337-9.
- Tikhomirova, L., O.Sinicka, et al. (2005). "High prevalence of two mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia." Familial Cancer **4**: 77-84.
- 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.
- Tryggvadottir, L., H. Sigvaldason, et al. (2006). "Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers." J Nat Cancer Inst **98**: 116-22.
- Tsou, H.C., D. H. Teng, et al. (1997). "The role of MMAC1 mutations in early-onset breast cancer: causative in association with Cowden syndrome and excluded in BRCA1 – negative cases." Amer J Hum Genetics **61**(5): 1036-1043.
- Ursin, G., B.E. Henderson, et al. (1997). "Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women?" Cancer Res **57**: 3678-81.
- Vahteristo, P., J. Bartkova, et al. (2002). "A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer." Am J Hum Genet **71**(2): 432-8.
- 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.
- Vasen, H.F., J.T. Wijnen, et al. (1996). "Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis." Gastroenterology **110**: 1020-7.
- Verhoog, L.C., E.M. Berns, et al. (2000). "Prognostic significance of germline BRCA2 mutations in hereditary breast cancer patients." J Clin Oncol **18**: 119-24.
- Veronesi, U., P. Maisonneuve, et al. (1998). "Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women." Lancet **352**: 93-7.
- 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.
- Wang, W., A.B. Spurdle, et al. (2001). "A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA 1/2 mutation carriers." Cancer Epid Biom Prev **10**: 955-60.
- Weitzel, J.N., M. Robson, et al. (2005). "A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers." Cancer Epid Biom Prev **14**: 1534-8.
- Whittemore, A.S., R.R. Balise, et al. (2004). "Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations." Br J Cancer **91**: 1911-5.
- Williams, W.R. and D.E. Anderson (1984). "Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish Pedigrees." Genet Epidemiol **1**: 7-20.
- Wolf, C.R., C.A. Smith, et al. (1992). "Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphism and cancer susceptibility." Carcinogenesis **13**: 1035-8.
- Wooster, R., G. Bignell, et al. (1995). "Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2." Nature **378**: 789-92.
- Yancik, R., L.G. Ries, et al. (1986). "Ovary cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results program data." Am Obstet Gynecol **154**: 639-48.