

Prk-3772

doi:10.25143/prom-rsu\_2010-08\_pdk



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE



RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

ĶIRURĢIJAS KATEDRA

Andrejs Vanags

**PĀRMANTOTĀ VĒŽA  
POPULĀCIJAS SKRĪNINGS  
VALKAS RAJONĀ**

Promocijas darba kopsavilkums

Darba vadītāji

Rīgas Stradiņa universitātes Rektors, Ķirurģijas katedras vadītājs  
professors Jānis Gardovskis

Rīgas Stradiņa universitātes Patoloģijas katedras vadītāja  
docente Ilze Štrumfa

Rīga, 2010

PRK - 3772

139376



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE



RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

ĶIRURĢIJAS KATEDRA

Andrejs Vanags

PĀRMANTOTĀ VĒŽA  
POPULĀCIJAS SKRĪNINGS  
VALKAS RAJONĀ

Promocijas darba kopsavilkums

Darba vadītāji

Rīgas Stradiņa universitātes Rektors, Ķirurģijas katedras vadītājs  
profesors Jānis Gardovskis

Rīgas Stradiņa universitātes Patoloģijas katedras vadītāja  
docente Ilze Štrumfa

Rīga, 2010

0221002502

Promocijas darbs veikts:  
Rīgas Stradiņa universitātē;  
VSIA „Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca”

Promocijas darba vadītāji:  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Jānis Gardovskis**  
Docente, *Dr. med.* **Ilze Štrumfa**

Darba zinātniskie konsultanti:  
Profesors Uldis Teibe  
*Dr. med.* Arvīds Irmejs

Oficiālie recenzenti:  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Aigars Pētersons**  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Jan Lubinski**  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Andres Metspalu**

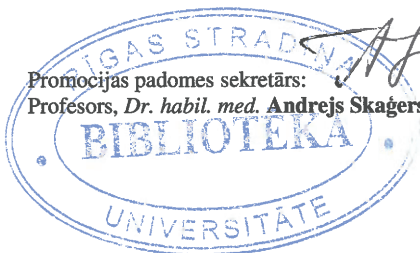
Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājaslapā: [www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)

Rīgas Stradiņa universitātes Ķirurģijas promocijas padomes atklātā sēde notiks:

2010. gada 15. decembrī  
Rīgas Stradiņa universitātes Hipokrāta auditorijā  
Rīgā, Dzirciema ielā 16

Promocijas padomes priekšsēdētājs:  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Romans Lācis**

Promocijas padomes sekretārs:  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Andrejs Skagers**



## SATURA RĀDĪTĀJS

Lietotie saīsinājumi	4
Ievads	5
Darba aktualitāte	5
Darba mērķis	5
Darba uzdevumi	5
Darba hipotēzes	6
Darba zinātniskā un praktiskā novitāte	6
Personīgais ieguldījums	6
Ētiskie apsvērumi	6
Finansiālais atbalsts	6
Promocijas darba struktūra un apjoms	6
Materiāls un metodes	7
Pētījuma uzbūve	7
Pētāmā grupa	8
Metodes	8
Ģimenes onkoloģiskā anamnēze	8
Klīniskā diagnostika	9
Molekulārā diagnostika	11
Datu analīzes algoritms	13
Statistiskās analīzes metodes	13
Rezultāti	14
Klīniskie rezultāti	14
Pārmantots krūts-olnīcu vēzis	17
Pārmantots kolorektāls vēzis	23
Pārmantots endometrija vēzis	26
Ģimenes plaušu vēzis	30
Pārmantots kuņģa vēzis	32
Pārmantots prostatas vēzis	34
Ģimenes urīnpūšļa vēzis	36
Ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis	38
Citi pārmantoti onkoloģiski sindromi	40
Pārmantoto onkoloģisko sindromu skarto ģimeņu skaitliskais sastāvs	43
Molekulārie rezultāti	43
Diskusija	43
Populācijas skrīninga organizācijas vispārīgie principi	43
Pārmantots krūts vēzis	44
Pārmantots kolorektāls vēzis	45
Pārmantots endometrija vēzis	46
Pārmantots olnīcu vēzis	47
Citi pārmantoti audzēju sindromi	47
Rezultātu salīdzinājums ar citiem pārmantota vēža populācijas skrīninga pētījumiem	48
Pārmantota vēža sindromu izplatības hipotētiskas aplēses Latvijas populācijā	48
Secinājumi	50
Praktiskās rekomendācijas	51
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	52

## **Lietotie saīsinājumi**

*BRCA* – angl. *breast cancer* (gēns)

*CDH1* – E-kadherīns (gēns)

CFA – vēža agregācija ģimenē

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

ES – Eiropas Savienība

FBlaC – ģimenes urīnpūšļa vēzis

FBtT – galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē

FCC – ģimenes kolorektāls vēzis

FCC1 – ģimenes kolorektāls vēzis, 1.variants

FCC2 – ģimenes kolorektāls vēzis, 2.variants

FEC – ģimenes endometrija vēzis

FHemT – hematoloģisku audzēju agregācija ģimenē

FLC – ģimenes plaušu vēzis

FPan – ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis

ĢAP – ģimenes adenomatoza polipoze

HBC – pārmantots krūts vēzis

HBOC – pārmantots krūts-olnīcu vēzis

HEC – pārmantots endometrija vēzis

HNPCC – pārmantots nepolipozs kolorektāls vēzis

HOC – pārmantots olnīcu vēzis

HPC – pārmantots prostatas vēzis

HSC – pārmantots kuņģa vēzis

PKR – polimerāzes ķēdes reakcija

s – iespējams (pārmantots vai ģimenes onkoloģisks sindroms)

SD – standarta novirze

TI – ticamības intervāls

TTV – ticamības intervāls vidējai vērtībai

## IEVADS

### DARBA AKTUALITĀTE

Pēdējos gados gūtie sasniegumi vēža pētniecībā pavēruši iespēju paplašināt zināšanas audzēju bioloģijā, kā arī uzlabot ārstēšanas rezultātus. Laikā no 1985. gada līdz 2000. gadam mirstības rādītāji audzēju dēļ Eiropas Savienībā (ES) samazinājās par 9%, tomēr onkoloģiskās slimības joprojām ir būtisks saslimstības un mirstības cēlonis. Eiropas Savienībā 2000. gadā reģistrēti 1,12 miljoni nāves gadījumu audzēju dēļ (Boyle et Ferlay, 2005). Šobrīd zināms, ka 5-10% audzēju ir pārmantoti – saistīti ar gēnu mutāciju (Daly, 2004; Irmejs et al., 2007). Augstas penetrances mutācijas veselam nesējam ievērojami paaugstinās audzēja attīstības risks (Olopade et Pichert, 2001), turklāt pārmantotie audzēji attīstās agrīni, kā rezultātā samazinās ekonomiski aktīvu personu skaits. Lai novērstu pārmantotā audzēja attīstību vai šo audzēju agrīni atklātu, jāpiedāvā novērošanas programmas personām ar augstu pārmantota audzēja attīstības risku. Šī mērķa realizācijai savukārt nepieciešama precīzi izstrādāta stratēģija, lai identificētu augsta riska indivīdus.

Lai atklātu audzēja pārmantoto dabu, mūsdienās vislabāk zināmā metode ir ģimenes onkoloģiskās anamnēzes rūpīga ievākšana stacionārā ārstētam pacientam ar pierādītu audzēju (Irmejs et al., 2007; Federico et al., 1999). Šī pieeja pētījuma ietvaros turpmāk apzīmēta kā hospitālais skrīnings. Hospitālā skrīninga rezultātā pacienta veselie ģimenes locekļi iegūst iespēju izvērtēt savu risku saslimt ar audzēju un līdz ar to – iespēju saņemt atbilstošu novērošanu un diagnostiku. Turklāt uz populāciju balstīti hospitālā skrīninga pētījumi ļauj spriest par problēmas lokālo aktualitāti.

Individuālu testēšanu var piedāvāt personām, kas vēlas noskaidrot audzēju attīstības individuālo risku. Šī programma var dot optimālu rezultātu pacientam, ieskaitot agrīnu diagnostiku un/vai psiholoģisku atbalstu (Daly, 2004), taču epizodiskā rakstura dēļ neļauj iegūt zinātniski analizējamus datus.

Pārmantotā vēža diagnostikas trešā alternatīva ir populācijas skrīnings – stratēģija, kas vērsta uz ģimeņu atklāšanu ar paaugstinātu audzēju attīstības risku, apsekojot visus pilngadīgos iedzīvotājus noteiktā reģiona populācijā. Šīs pieejas ieguvums ir iespēja identificēt riska personas pirms audzēja attīstības, kā arī visu pārmantoto onkoloģisku sindromu atklāšana neatkarīgi no dominējošās lokalizācijas. Tomēr populācijas skrīnings ir laika un pieredzes ietilpīga pieeja, kas prasa lielu finansiālo ieguldījumu.

Pārmantotā vēža diagnostikas metodikas ietver ģimenes onkoloģiskās anamnēzes iegūšanu, kā arī augstas penetrances mutāciju atklāšanu ar molekulārās diagnostikas metodēm. Ģimenes onkoloģiskās anamnēzes izvērtējums jebkuras pieejas gadījumā atkarīgs no vairākiem faktoriem, kā, piemēram, nopietnas problēmas noliegums, zināšanu trūkums, vāja līdzestība, nespēja pareizi un saprotami izskaidrot informāciju u.c. Molekulārā ģenētiskā testēšana sniedz objektīvus datus, tomēr tā ir atkarīga no metodes jūtības, kā arī datu iegūvi ietekmē jaunas vai vēl nezināmas mutācijas, tādēļ skrīninga programmas absolūta efektivitāte nav sagaidāma. Lai plānotu un fokusētu medicīniskus resursus, kā arī lai izstrādātu optimālu pārmantotā vēža diagnostikas stratēģiju, jāizvērtē dažādu pieeju efektivitāte.

**Darba mērķis:** Izpētīt populācijas skrīninga lomu pārmantotā vēža diagnostikā

#### Darba uzdevumi

1. Novērtēt populācijas skrīninga pielietojamību pārmantotā vēža diagnostikā;

2. Noteikt pilnu pārmantoto onkoloģisko sindromu spektru Valkas rajonā, pielietojot populācijas skrīningu;
3. Noteikt klīnisko biežumu, vecuma struktūru, norisi un vēža slodzi diagnosticētajiem pārmantotajiem onkoloģiskajiem sindromiem;
4. Analizēt ģimenes lieluma nozīmi pārmantotā vēža diagnostikā;
5. Noteikt *BRCA1* gēna ciltstēva mutāciju biežumu Valkas rajona populācijas pārmantotā vēža apakšgrupās.

#### **Darba hipotēzes**

1. Pārmantotā vēža populācijas skrīnings atklāj pilnu pārmantotā vēža sindromu spektru;
2. Ģimenes onkoloģiskā anamnēze ļauj identificēt ģimenes ar augstu vēža slodzi;
3. Populācijas struktūra ar mazu indivīdu skaitu ģimenē ietekmē pārmantotā vēža diagnostiku;
4. Mutāciju biežums pilnībā neatklāj pārmantotā vēža izplatību. Pārmantotā vēža diagnostikā nepieciešama kombinēta pieeja, iekļaujot klīniskos un ģenētiskos datus;
5. Populācijas skrīnings identificē personu grupu, kuriem var piedāvāt novērošanu, pie tam populācijas skrīninga dati ļauj optimizēt novērošanas programmu.

#### **Darba zinātniskā un praktiskā novitāte**

Veikts pirmais pārmantotā vēža populācijas skrīnings Latvijā. Pirmo reizi pasaulē noteikts ne tikai pārmantoto audzēju pilns spektrs un katra sindroma biežums, bet arī to vecuma struktūra un norise.

Izstrādāta pārmantota vēža populācijas skrīninga metodika un novērošanas protokoli, lai kopā ar ģimenes ārstiem identificētu ģimenes ar paaugstinātu vēža slodzi un nodrošinātu pārmantotā vēža profilaksi.

#### **Personīgais ieguldījums**

Autors personīgi piedalījies visās pētījuma stadijās, ieskaitot projekta plānojumu, indivīdu konsultācijas un klīnisko diagnostiku. Autors personīgi veicis literatūras izpēti, datu analīzi un aprakstu.

#### **Ētiskie apsvērumi**

Pētījuma projektu apstiprināja Latvijas Centrālā Medicīnas Ētikas komisija un Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komisija. Visas personas piekrita brīvprātīgai dalībai pētījumā.

#### **Finansiālais atbalsts**

Pētījums veikts “*The development of hereditary cancer prophylaxis in Estonia and Latvia*” projekta ietvaros [European Union Interreg IIIB Neighbourhood programma]. Saņemts ESF atbalsts Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

#### **Promocijas darba struktūra un apjoms**

Promocijas darbs uzrakstīts angļu valodā. Tam ir klasiska uzbūve. Darbs ietver ievadu, literatūras apskatu, materiālu aprakstu, izmantoto metožu aprakstu, rezultātus, diskusiju, secinājumus, praktiskās rekomendācijas, literatūras avotu sarakstu un pielikumus. Promocijas darbs noformēts uz 218 lappusēm, iekļautas 47 tabulas un 81 attēls. Pētījumā izmantoti 253 literatūras avoti.

## MATERIĀLS UN METODES

### Pētījuma uzbūve

Pārmantotā vēža populācijas skrīnings veikts Valkas rajonā (1. attēls) pilotprojekta "The development of hereditary cancer prophylaxis in Estonia and Latvia" ietvaros, saņemot līdzfinansējumu no "European Union Interreg IIIB Neighbourhood programme". Valkas rajons ir administratīvi teritoriāla zona Latvijas ziemeļaustrumos; tajā reģistrēti 24323 pilngadīgi iedzīvotāji un 22 ģimenes ārsti.



1. attēls. Latvijas karte ar atzīmētiem rajoniem un lielākajām apdzīvotām vietām. Ar apli izcelts Valkas rajons Latvijas teritorijas ziemeļaustrumos.

Valkas rajona pilngadīgajiem iedzīvotājiem pēc projekta būtības izskaidrošanas un informētas piekrišanas saņemšanas tika lūgts brīvprātīgi aizpildīt ģimenes onkoloģiskās anamnēzes protokolu, kur jautāts, vai viņa/viņas asins radniekiem (tēvs, māte, vecvecāki, brāļi, māsas, bērni, mazbērni, un citi asins radnieki) ir bijis audzējs. Pozitīvas atbildes gadījumā iegūta informācija par audzēja lokalizāciju, dati par slimnieka vecumu audzēja atklāšanas brīdī un audzēja izraisītas nāves gadījumā, kā arī papildus informācija par pielietoto ārstēšanu (staru un ķīmijterapija, operatīva terapija).

Pārmantotie onkoloģiskie sindromi tika izvērtēti saskaņā ar starptautiskiem diagnostiskiem kritērijiem. Personām, kuru ģimenes onkoloģiskā anamnēze atbilst noteiktiem pārmantotā vēža sindromu kritērijiem, piedāvāta konsultācija, kur veikta datu papildus verifikācija, kā arī atkārtoti izskaidrota pārmantotā onkoloģiskā sindroma būtība, sniegta profilaktiskas rekomendācijas un piedāvāts paņemt 6 ml venozo asins paraugu turpmākai ģenētiskai testēšanai. Ja ģimenes onkoloģiskajā anamnēzē konstatēts vismaz viens krūts un/vai olnīcu audzēju gadījums, tika meklētas



*BRCA1* gēna ciltstēva mutācijas (300T>G, 4153delA un 5382insC), izmantojot *multiplex* polimerāzes ķēdes reakciju (PKR).

### Pētāmā grupa

Laikā no 09/2005 līdz 06/2007 sadarbībā ar 22 Valkas rajonā reģistrētajiem ģimenes ārstiem iegūti ģimenes onkoloģiskās anamnēzes dati no 18642 pilngadīgajiem iedzīvotājiem (76,6% Valkas rajona populācijas pilngadīgo personu) atbilstoši iekļaušanas kritērijiem:

#### **Iekļaušanas kritēriji**

- Deklarētā dzīvesvieta Valkas rajonā
- Pilngadīgs Valkas rajona iedzīvotājs
- Šķemta piekrišana brīvprātīgi piedalīties pētījumā

#### **Izslēgšanas kritēriji**

- Deklarētā dzīvesvieta nav Valkas rajonā
- Jaunāks par 18 gadiem
- Atteikums piedalīties pētījumā

Iekļaušanas ierobežojumi attiecībā uz vecuma augšējo robežu, dzimumu, tautību, audzēja esamību vai trūkumu, audzēja stadiju un citām diagnozēm netika piemēroti. Starp respondentiem bija 10438 sievietes (55,98%) un 7904 vīrieši (42,39%). Grupas etniskais sastāvs atspoguļots 1. tabulā.

**1. tabula. Apekoto respondentu etniskais sadalījums**

<b>Tautība</b>	<b>Absolūtie skaitļi</b>	<b>Proporcija, % (95% TI, %)</b>
Latvieši	14887	79,86 (79,30 – 80,40)
Krievi	2201	11,81 (11,40 – 12,30)
Baltkrievi	395	2,12 (1,92 – 2,34)
Ukraiņi	312	1,67 (1,50 – 1,87)
Poļi	171	0,92 (0,79 – 1,07)
Igaņi	120	0,64 (0,54 – 0,77)
Lietuvieši	97	0,52 (0,43 – 0,63)
Citas tautības	459	2,46 (2,25 – 2,70)

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

No visām pētījumā iekļautajām personām tika ņemta brīvprātīga informēta piekrišana daļībai pētījumā. Konsultācijas ilgums katrai personai bija 45 minūtes. *BRCA1* gēna ciltstēva mutācijas 5382insC, 300T/G, 4153delA meklētas 588 gadījumos.

### Metodes

#### **Ģimenes onkoloģiskā anamnēze**

Lai iegūtu ģimenes onkoloģisku anamnēzi, visi dalībnieki aizpildīja ģimenes onkoloģiskās anamnēzes protokolu, norādot, vai vai viņa/viņas radniekiem (māte, tēvs, vecvecāki, brāļi/māsas, mazbērni, citi asins radnieki) ir konstatēts jebkuras lokalizācijas audzējs. Pozitīvas atbildes gadījumā tika precizēta audzēja lokalizācija. Tika iegūti dati par pacienta vecumu audzēja diagnostikas brīdī, kā arī noskaidrots pacienta vecums miršanas brīdī audzēja dēļ. Tika iegūta arī papildus informācija par

onkoloģiski slimo pacientu ārstēšanu, lai noteiktu audzēja bioloģisko potenciālu un precizētu tā lokalizāciju.

### Kliniskā diagnostika

Aizpildītie ģimenes onkoloģiskās anamnēzes protokoli tika nosūtīti uz Pārmantotā vēža institūtu Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā telpās, kur veikta datu analīze un identificēti pārmantotie onkoloģiskie sindromi atbilstoši pārmantotā vēža klīniskajiem diagnostiskiem kritērijiem (2. tabula).

**2.tabula. Pārmantotā vēža sindromu klīniskie diagnostiskie kritēriji**

Pārmantots sindroms	Diagnostiskie kritēriji
Definitīvs hereditārs nepolipozs kolorektāls vēzis (HNPCC)	Amsterdams II kritēriji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vismaz 3 radniekiem ar HNPCC saistīti audzēji (kolorektāls, endometrija, tievo zarnu, uretera, nieru bļodiņas vēzis); UN</li> <li>• vismaz viens no saslimušajiem ir pirmās pakāpes radnieks pārējiem diviem UN</li> <li>• audzēji attīstās vismaz divās paaudzēs UN</li> <li>• vismaz vienam slimniekam audzējs diagnosticēts līdz 50 gadu vecumam UN</li> <li>• ģimenes adenomatoza polipoze (ĢAP) ir izslēgta</li> </ul>
Iespējams hereditārs nepolipozs kolorektāls vēzis (sHNPCC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vismaz diviem pirmās pakāpes radniekiem ar HNPCC saistīti audzēji (kolorektāls, endometrija, tievo zarnu, uretera, nieru bļodiņas vēzis) UN</li> <li>• Vismaz vienam slimniekam audzējs diagnosticēts līdz 50 gadu vecumam</li> </ul>
Ģimenes kolorektāls vēzis, variants 1 (FCC1)	Kolorektāls vēzis diagnosticēts vismaz diviem pirmās pakāpes radniekiem pēc 50 gadu vecuma; un HNPCC un ĢAP ir izslēgti
Ģimenes kolorektāls vēzis, variants 2 (FCC2)	Kolorektāls vēzis diagnosticēts vismaz diviem otrās pakāpes radniekiem; un HNPCC un ĢAP ir izslēgti
Definitīvs pārmantots krūts vēzis (HBC)	Vismaz 3 krūts vēža gadījumi ģimenē jebkurā vecumā UN Viens pacients ir pirmās pakāpes radnieks pārējiem diviem vai otrās pakāpes radnieks no tēva puses
Iespējams pārmantots krūts vēzis, 1. variants (sHBC1)	Vismaz viens no sekojošiem kritērijiem: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Krūts vēzis diagnosticēts līdz 40 gadu vecumam;</li> <li>2) Medullārs vai atipisks medullārs krūts vēzis;</li> <li>3) Krūts vēzis vīrietim;</li> <li>4) Bilaterāls krūts vēzis, viens no tiem diagnosticēts līdz 50 gadu vecumam.</li> </ol>
Iespējams pārmantots krūts vēzis, 2. variants (sHBC2)	Divi krūts vēža gadījumi starp pirmās pakāpes radniekiem (vai otrās pakāpes radniekiem pa tēva līniju) jebkurā vecumā
Definitīvs pārmantots olnīcu vēzis (HOC)	Vismaz 3 olnīcu vēža gadījumi ģimenē jebkurā vecumā UN Viens pacients ir pirmās pakāpes radnieks pārējiem diviem vai otrās pakāpes radnieks no tēva puses
Iespējams pārmantots olnīcu	Divi olnīcu vēža gadījumi starp pirmās pakāpes

vēzis (sHOC)	radniekiem
Definitīvs pārmantots krūts/olnīcu vēzis (HBOC)	Vismaz 3 krūts/olnīcu vēža gadījumi ģimenē jebkurā vecumā UN Viens pacients ir pirmās pakāpes radnieks pārējiem diviem vai otrās pakāpes radnieks no tēva puses
Iespējams pārmantots krūts-olnīcu vēzis, 1. variants (sHBOC)	Krūts un olnīcu vēzis vienam indivīdam jebkurā vecumā
Iespējams pārmantots krūts-olnīcu vēzis, 2. variants (sHBOC2)	Divi krūts vai olnīcu vēža gadījumi diagnosticēti starp pirmās pakāpes radniekiem (vai otrās pakāpes radniekam no tēva puses) jebkurā vecumā
Vēža agregācija ģimenē (CFA)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem atšķirīgu lokalizāciju ļaundabīgi audzēji
Definitīvs pārmantots endometrija vēzis (HEC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniecēm diagnosticēts endometrija vēzis un vismaz viens no šiem audzējiem diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma
Iespējams pārmantots endometrija vēzis (sHEC)	Divām pirmās pakāpes radniecēm endometrija vēzis un vismaz viens no šiem audzējiem diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma
Ģimenes endometrija vēzis (FEC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniecēm diagnosticēts endometrija vēzis jebkurā vecumā, un HEC ir izslēgts
Iespējams ģimenes endometrija vēzis, 1. variants (sFEC1)	Divām pirmās pakāpes radniecēm endometrija vēzis jebkurā vecumā, un sHEC ir izslēgts
Iespējams ģimenes endometrija vēzis, 2. variants (sFEC2)	Divām otrās pakāpes radniecēm endometrija vēzis jebkurā vecumā
Ģimenes plaušu vēzis (FLC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem plaušu vēzis jebkurā vecumā
Iespējams ģimenes plaušu vēzis (sFLC)	Diviem pirmās pakāpes radniekiem plaušu vēzis jebkurā vecumā
Pārmantots kuņģa vēzis (HSC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem kuņģa vēzis jebkurā vecumā
Iespējams pārmantots kuņģa vēzis (sHSC)	Diviem pirmās pakāpes radniekiem kuņģa vēzis jebkurā vecumā
Pārmantots prostatas vēzis (HPC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem prostatas vēzis jebkurā vecumā VAI 2 radniekiem prostatas vēzis diagnosticēts līdz 55 gadu vecumam
Iespējams pārmantots prostatas vēzis (sHPC)	Diviem pirmās pakāpes radniekiem prostatas vēzis jebkurā vecumā VAI Ģimenē viens prostatas vēža gadījums, kas diagnosticēts līdz 55 gadu vecumam
Galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē (FBtT)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem galvas smadzeņu audzēji jebkurā vecumā
Iespējama galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē (sFBtT)	Diviem pirmās pakāpes radniekiem galvas smadzeņu audzēji jebkurā vecumā
Hematoloģisko audzēju	Vismaz 3 pirmās pakāpes radniekiem hematoloģiskie

agregācija ģimenē (FHemT)	audzēji jebkurā vecumā
Iespējama hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē (sFHemT)	Diviem pirmās pakāpes radiniekiem hematoloģiskie audzēji jebkurā vecumā
Ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis (FPan)	Diviem pirmās pakāpes radiniekiem aizkuņģa dziedzera vēzis vai melanoma jebkurā vecumā
Ģimenes urīnpūšļa vēzis (FBlaC)	Vismaz 3 pirmās pakāpes radiniekiem urīnpūšļa vēzis jebkurā vecumā
Iespējams ģimenes urīnpūšļa vēzis (sFBlaC)	Diviem pirmās pakāpes radiniekiem urīnpūšļa vēzis jebkurā vecumā

Katras lokalizācijas audzēja gadījumā konstatētie definitīvie pārmantota vai ģimenes audzēja sindroma gadījumi tika izslēgti no iespējama attiecīgas lokalizācijas pārmantota audzēja sindroma grupas.

Visi respondenti, kuru ģimenes onkoloģiskā anamnēze liecina par pārmantotu vai ģimenes onkoloģisku sindromu, tika uzaicināti uz papildus medicīnisku konsultāciju. Pēc respondentu sniegtiem papildus datiem diagnozes tika verificētas un sniegtas rakstiskas profilaktiskas rekomendācijas.

### Molekulārā diagnostika

Molekulārā izmeklēšana tika piedāvāta pilngadīgiem dalībniekiem, kuru ģimenes onkoloģiskā anamnēze liek domāt par iespējamu ciltstēva mutāciju *BRCA1* gēnā. Šajā nolūkā indivīdi, kuru ģimenes onkoloģiskā anamnēze atbilst pārmantotam onkoloģiskam sindromam, tika papildus intervēti, lai apstiprinātu sindromu. Dalībniekiem piedāvāts nodot analizēm 6 ml venozās asins, lai izolētu DNS. Ja ģimenes anamnēzē minēts vismaz viens krūts vai olnīcu vēža gadījums, tika meklētas *BRCA1* gēna ciltstēva mutācijas 5382insC, 300T/G, 4153delA. Ciltstēva mutācijas identificētas ar *multiplex* polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) ar sekojošu restrikcijas analīzi un reakcijas produktu separāciju gēlā. Izmeklējums balstīts uz noteiktu gēna fragmentu specifisku amplifikāciju. Pēc PĶR un restrikcijas amplifikācijas produkti tika pakļauti separācijai un vizualizācijai agarozes gēlā.

Izmantoti sekojoši reaģenti: 10mM dNTP mikstūra (*Fermentas*, Viļņa, Lietuva), *Taq* polimerāze (5 vienības mikrolitrā), *Taq* polimerāzes buferis un 25 mM MgCl<sub>2</sub> (*Fermentas*), enzīms *Eco471 (AvaII)*, agaroze (*Fermentas*), TBE bufers *Bio-Rad*, DNS marķieris *geneRuler 100bp DNA Ladder (Fermentas)*, praimeris, destilēts ūdens. Izmeklējumu aprīkojums: Termociklers *TGradient / TProfessional (Biometra)*, elektroforēzes kamera *HU-20 (Scie-plus)*, dinamo *EPS 310 (Amersham Pharmacia Biotech)*, automātiskās mikropipetes un digitāla dokumentācijas sistēma (*Canon/Syngene*).

PĶR stobriņā ievietoti 2 mikrolitri DNS (100 – 200 nanogrami) un veiktas 10 reakcijas ar sekojošām sastāvdaļām:

<i>Taq</i> polimerāzes buferis	25,0 mikrolitri
25 mM MgCl <sub>2</sub>	15,0 mikrolitri
10mM dNTP	2,5 mikrolitri
Praimeri (6)	10,0 mikrolitri katra praīmera
<i>Taq</i> polimerāze	0,6 mikrolitri
Destilēts ūdens	126,9 mikrolitri

Ar mikropipešu palīdzību 2 mikrolitri DNS tika sajaukti ar 23 mikrolitriem ledus vannā sagatavotu PĶR mikstūru. PĶR stobriņš ievietots PĶR ierīcē un veikts sekojošs procedūru cikls:

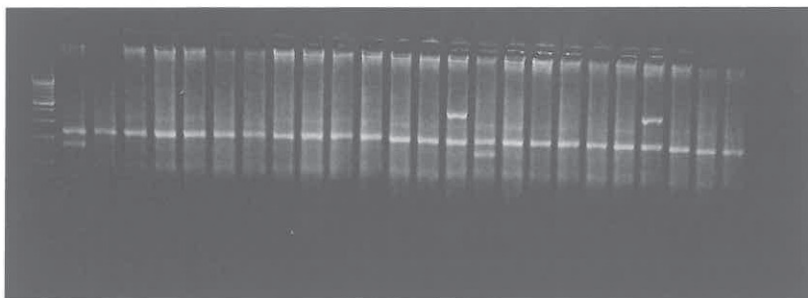
94 °C	10 minūtes		
94 °C	25 sekundes		
68 °C	25 sekundes	-1,3 °C	x10
72 °C	35 sekundes		
94 °C	25 sekundes		
55 °C	40 sekundes		x35
72 °C	40 sekundes		
72 °C	7 minūtes		
4 °C			

Paralēli amplifikācijas reakcijai tika sagatavots agarozes gēls, vārot 12 g agarozes 40 mL 0,5% TBE buferī mikroviļņu krāsnī līdz pilnīgai agarozes izšķīšanai. Rezultātā iegūts caurspīdīgs šķīdums, kuru atdzesēja līdz 50 °C. Agarozes gēls iepildīts gēla formās ar sekojošu želatīnizāciju istabas temperatūrā 30 – 45 minūtes ilgi. Gēls ievietots elektroforēzes tvirtnē, kas satur 0,5% TBE.

Amplificēti paraugi sadalīti 2 daļās. Viena daļa ievietota agarozes gēlā. Amplifikācijas produkti tika sadalīti pie 120 V 40 minūtes ilgi. Otra daļa sajaukta ar 8 mikrolitriem sekojošas restrikcijas mikstūras:

Restrikcijas buferis	20 mikrolitri
Enzīms <i>Eco471</i>	5 mikrolitri
Destilēts ūdens	55 mikrolitri

Restrikcijas mikstūra inkubēta 37 °C temperatūrā 12 – 20 stundas ilgi TDB-120 inkubatorā. Tālāk amplifikācijas un restrikcijas produkti tika sadalīti agarozes gēlā kā minēts iepriekš. Amplifikācijas produktu sadalījums agarozes gēlā vizualizēts CVM20 transluminātorā un fiksēts ar digitālas fotokameras palīdzību. Tipiska PĶR amplifikācijas produktu interpretācija un sadalījums atspoguļots 2. attēlā.



2. attēls. Amplifikācijas produktu sadalījums 3% agarozes gēlā. Pirmā pozīcija: *GeneRuler 100 bp DNA Ladder* marķieris. Pozīcija 2 un 16: *BRCA1* gēna mutācija 5382insC 20 eksonā. Pozīcija 15 un 22: *BRCA1* gēna mutācija 4153delA 11 eksonā. Pozīcijas 3-14, 17-21 un 23-25: *BRCA1* gēna ciltstēva mutācijas nav atrastas.

### Datu analīzes algoritms

Analīzei tika pielietota sekojošs plānojums. Pēc pārmantotu onkoloģisku sindromu verificācijas, tika aprēķināts katra sindroma biežums populācijā kā attiecība starp diagnosticēto gadījumu skaitu pret visas apsekotās grupas lielumu. Lai aprakstītu onkoloģisko slimību gaitu, iegūti dati par slimnieka vecumu audzēja diagnostikas brīdī un audzēja izraisītas nāves brīdī, kā arī noteikta pacientu dzīvildze. Dati apstrādāti, pielietojot aprakstošu statistisku analīzi ar CIA (*Confidence Interval Analysis*) programmas (Altman et al., 2005) palīdzību.

Atkārtoto konsultāciju laikā iegūtie papildus dati ļāva identificēt ģimenes ar kopīgiem radniekiem. Analizējot šīs radnieciskās saistības, tika izslēgta iespēja atkārtoti iekļaut kādu indivīdu populācijas skrīninga rezultātu analīzē.

Vēža slodze ciltskokos, kas atspoguļo audzēja biežumu asinsradnieku vidū, tika aprēķināta kā attiecība starp to radnieku skaitu, kas saslimuši ar noteiktās lokalizācijas ļaundabīgo audzēju, pret visu radnieku skaitu attiecīgajā asins līnijā. Ja ģimenes anamnēze neļāva precīzi identificēt skarto asinslīniju, radnieku kopskaitā tika ietverti visu līniju radnieki.

### Statistiskās analīzes metodes

Pētījumā izmantota aprakstošā statistika, kā arī 95% ticamības intervāla noteikšana vienai proporcijai, atšķirību aprēķināšanai divām proporcijām un vidējās vērtības analīzei. Ticamības intervāla aprēķini veikti, pielietojot CIA programmu (DOS programma *Confidence Interval Analysis*).

#### Ticamības intervāls vienai proporcijai

Vienas proporcijas aprēķinam izmantota Vilsona (*Wilson*) metode. Pēc Altman ar līdzautoriem (Altman et al., 2005), ja  $r$  ir novēroto objektu skaits atlasē ar izmēru  $n$  un ar noteiktu pazīmi, tad aprēķinātā proporcija ar pazīmi ir  $p = r/n$ . Proporcija bez pazīmes ir  $q = 1 - p$ . Tad tika aprēķināti sekojošie trīs lielumi:

$$A = 2r + z^2;$$

$$B = z\sqrt{z^2 + 4rq};$$

$$C = 2(n + z^2),$$

kur  $z$  ir  $z_{1-\alpha/2}$ , no normāla standarta sadalījuma. Pēc minēto parametru aprēķināšanas ticamības intervāls populācijas proporcijai ir:

$$(A - B)/C \text{ to } (A + B)/C.$$

Šai metodei kontrindikācijas netika noteiktas. Ja novēroto notikumu nebija,  $r$  un  $p$  ir nulle un rekomendēts ticamības intervāls ir no 0 līdz  $z^2/(n + z^2)$ . Ja  $r = n$  un  $p = 1$ , intervālu atspoguļo kā  $n/(n + z^2)$  uz 1. Negatīvas vērtības ticamības intervāla aprēķināšanai nav akceptējamās. Vilsona (*Wilson*) metode ir piemērota, analizējot mazu grupu, kā arī mazas un lielas proporcijas, kas tuvas attiecīgi 0 vai 1.

#### Ticamības intervāls divu proporciju starpībai

Lai noteiktu ticamības intervālu divu proporciju starpībai, izmantota Nūkombas (*Newcombe*) metode, kuru apraksta Altman ar līdzautoriem (Altman et al., 2005). Minētā metode piemērota jebkuriem datiem. Starpība starp divām proporcijām noteikta kā

$$D = p_1 - p_2,$$

kur  $D$  ir starpība starp novērotām proporcijām divās atlasēs.

Pielietota  $l_2$  un  $u_2$  noteikšana, kas atspoguļo apakšējo un augšējo robežu, nosakot 100(1- $\alpha$ )% ticamības intervālu pirmai atlasei, kā arī  $l_2$  un  $u_2$  apakšējās un augšējās robežas aprēķins otrai atlasei.

100(1- $\alpha$ )% ticamības intervāls proporciju starpībai pētāmām populācijām tika aprēķināts kā

$$D - \sqrt{(p_1 - l_1)^2 + (u_2 - p_2)^2} \text{ līdz } D + \sqrt{(p_2 - l_2)^2 + (u_1 - p_1)^2}.$$

$D$  ne vienmēr ir intervāla vidus punkts.

#### Ticamības intervāls vidējai vērtībai

Lai noteiktu ticamības intervālu populācijas vidējai vērtībai, izmantota sekojoša formula:

$$\bar{x} - [t_{1-\alpha/2} \times SE(\bar{x})] \text{ to } \bar{x} + [t_{1-\alpha/2} \times SE(\bar{x})]$$

Šajā formulā  $t_{1-\alpha/2}$  - attiecīgs lielums no  $t$  sadalījuma ar  $n-1$  neatkarības pakāpi, kas saistīta ar 100(1- $\alpha$ )% varbūtību;  $\bar{x}$  - vidējais;  $SE(\bar{x})$  - standartkļūda;  $n$  - atlaes izmērs.  $t$  vērtība tiek ņemta no statistikas rokasgrāmatas (Altman et al., 2005).

Standartkļūda tika aprēķināta kā

$$SE = SD/\sqrt{n}$$

#### Ticamības intervāls starpības noteikšanai starp vidējiem lielumiem

Ticamības intervāls starpības noteikšanai starp divu populāciju vidējo rādītājiem tika aprēķināts sekojoši. Ja vidējās vērtības diviem paraugiem ir  $x_1$  un  $x_2$ , bet  $s_1$  un  $s_2$  ir atbilstošās standarta nobīdes un  $n_1$  un  $n_2$  ir parauga izmērs, tad standarta nobīde tika aprēķināta kā

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Ja starpība starp vidējiem ir:

$$d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$$

tad divu paraugu starpības standarta kļūda tika aprēķināta kā

$$SE(d) = s \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Tādēļ ticamības intervāls divu populāciju vidējo vērtību starpībai noteikts kā

$$d - [t_{1-\alpha/2} \times SE(d)] \text{ to } d + [t_{1-\alpha/2} \times SE(d)],$$

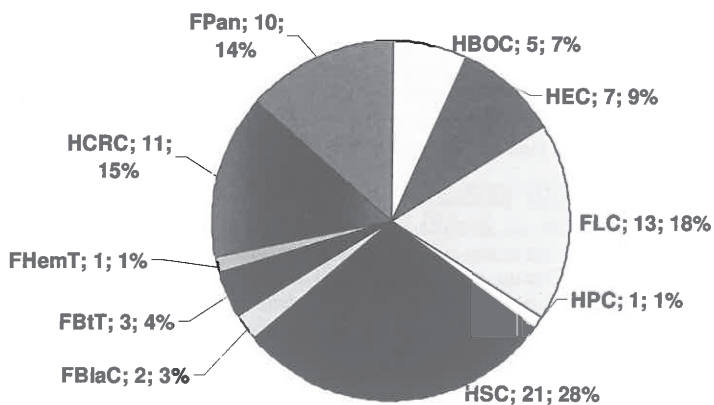
kur  $t_{1-\alpha/2}$  ir  $t$  sadalījums no  $n_1 + n_2 - 2$ .

## REZULTĀTI

### Klīniskie rezultāti

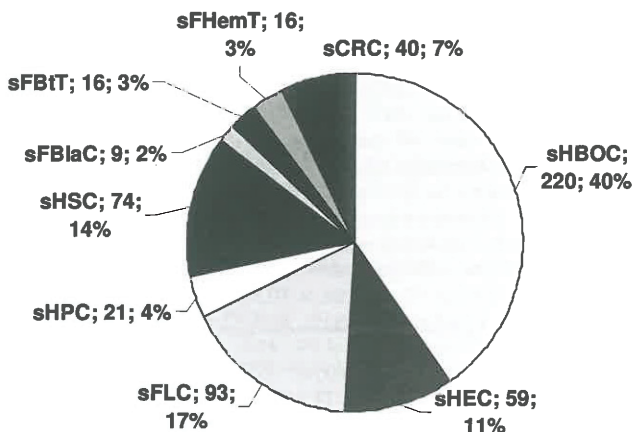
Analizējot 18642 personu ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datus, vismaz viens audzēja gadījums konstatēts 11508 gadījumos (61,72%), bet negatīva ģimenes onkoloģiskā anamnēze - 7132 gadījumos (38,27%). Paaugstināta riska grupā, kas atbilst pārmantotā vēža klīniskajiem diagnostiskajiem kritērijiem, iekļautas 885 personas.

Populācijas skrīninga rezultātā atklāti sekojoši pārmantotā vēža sindromi: pārmantots krūts un/vai olnīcu vēzis 5 gadījumos (0,03%; 95% TI = 0,01 – 0,06%), iespējams pārmantots krūts un/vai olnīcu vēzis 220 gadījumos (1,18%; 95% TI = 1,04 – 1,35%), pārmantots kolorektāls vēzis 11 gadījumos (0,06%; 95% TI = 0,03 – 0,10%), iespējams pārmantots kolorektāls vēzis 40 gadījumos (0,22%; 95% CI = 0,16 – 0,29%), vēža agregācija ģimenē 469 gadījumos (2,52%; 95% TI = 2,30 – 2,75%), pārmantots un ģimenes endometrija vēzis 7 gadījumos (0,04%; 95% TI = 0,02 – 0,08%), iespējams pārmantots un ģimenes endometrija vēzis 59 gadījumos (0,32%; 95% TI = 0,25 – 0,41%), pārmantots kuņģa vēzis 21 gadījumā (0,11%; 95% TI = 0,07 – 0,17%), iespējams pārmantots kuņģa vēzis 74 gadījumos (0,40%; 95% TI = 0,32 – 0,50%), ģimenes plaušu vēzis 13 gadījumos (0,07%; 95% TI = 0,04 – 0,12%), iespējams ģimenes plaušu vēzis 93 gadījumos (0,50%; 95% TI = 0,41 – 0,61%), pārmantots prostatas vēzis 1 gadījumā (0,005%; 95% TI = 0,001 – 0,03%), iespējams pārmantots prostatas vēzis 21 gadījumā (0,11%; 95% TI = 0,07 – 0,17%), ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis 10 gadījumos (0,05%; 95% TI = 0,03 – 0,10%), ģimenes urīnpūšļa vēzis 2 gadījumos (0,01%; 95% TI = 0,003 – 0,04%), iespējams ģimenes urīnpūšļa vēzis 9 gadījumos (0,05%; 95% TI = 0,03 – 0,09%), hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē 1 gadījumā (0,005%; 95% TI = 0,001 – 0,03%), iespējama hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē 16 gadījumos (0,09%; 95% TI = 0,05 – 0,14%), galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē 3 gadījumos (0,02%; 95% TI = 0,005 – 0,05%), iespējama galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē 16 gadījumos (0,09%; 95% TI = 0,05 – 0,14%). Pārmantotā vēža struktūra atspoguļota 3. attēlā.



A.





**B.**

**3. attēls.** Savstarpējās specifisku pārmantotā vēža sindromu proporcijas: A, definitīvajā grupā; B, iespējamo sindromu grupā.

Attēlā izmantotie saīsinājumi:

**A:** HBOC, pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindroms; HEC, pārmantota un ģimenes endometrija vēža sindroms; FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; FbLaC, ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms; FbT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; HCRC, pārmantota kolorektālā vēža sindroms; FPan, ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža sindroms.

**B:** sHBOC, iespējama pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota un ģimenes endometrija vēža sindroms; sFLC, iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms; sHPC, iespējama pārmantota prostatas vēža sindroms; sHSC, iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroms; sFbLaC, iespējama ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms; sFbT, iespējama galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē; sFHemT, iespējama hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; sHCRC, iespējama pārmantota kolorektālā vēža sindroms

Vairākām audzēju lokalizācijām definitīvo un iespējamo pārmantotu vēža sindromu īpatsvars attiecīgajās grupās nav statistiski atšķirīgs, kas raksturīgs pārmantotam kolorektālām vēzīm, endometrija un prostatas vēzīm (3. tabula). Turpretim citas lokalizācijas audzēju gadījumos īpatsvara atšķirība ir statistiski nozīmīga.

**3. tabula. Definitīvo un iespējamo pārmantotu ļaundabīgu audzēju sindromu sadalījums pēc skartās lokalizācijas**

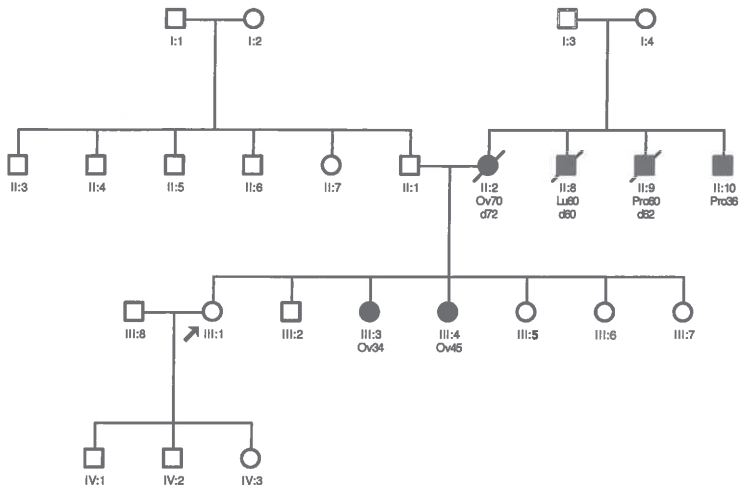
Sindroms	Definitīvs	Iespējams	p
Krūts-olnīcu	5 6,8% [95% TI = 2,9 – 14,9%]	220 40,1% [95% TI = 36,1 – 44,3%]	p ≤ 0,05
Kolorektāls	11 14,9% [95% TI = 8,5 – 24,7%]	40 7,3% [95% TI = 5,4 – 9,8%]	p > 0,05
Plaušu	13 17,6% [95% TI = 10,6 – 27,8%]	93 17,0% [95% TI = 14,1 – 20,3%]	p > 0,05
Kuņģa	21 28,4% [95% TI = 19,4 – 39,5%]	74 13,5% [95% TI = 10,9 – 16,6%]	p ≤ 0,05
Prostata	1 1,4% [95% TI = 0,2 – 7,3%]	21 3,8% [95% TI = 2,5 – 5,8%]	p > 0,05
Endometrija	7 9,5% [95% TI = 4,7 – 18,3%]	59 10,8% [95% TI = 8,4 – 13,6%]	p > 0,05
Urīnpūšļa	2 2,7% [95% TI = 0,7 – 9,3%]	9 1,6% [95% TI = 0,9 – 3,1%]	p > 0,05
Hematoloģisko audzēju	1 1,4% [95% TI = 0,2 – 7,3%]	16 2,9% [95% TI = 1,8 – 4,7%]	p > 0,05
Aizkuņģa dziedzera	10 13,5% [95% TI = 7,5 – 23,1%]	0 saskaņā ar kritērijiem	p ≤ 0,05
Galvas smadzeņu	3 4,1% [95% TI = 1,4 – 11,3]	16 2,9% [95% TI = 1,8 – 4,7%]	p > 0,05
Kopā	74	548	

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls

#### **Pārmantots krūts un olnīcu vēzis**

Populācijas skrīninga laikā atklāti 5 definitīva pārmantotā krūts un olnīcu vēža sindromi: 2 HBC sindromu gadījumi, 2 HBOC sindromu gadījumi un 1 HOC sindroms (4. attēls). Kopumā 3/5 definitīvā pārmantotā krūts un olnīcu vēža probandi bija jaunāki par 50 gadiem. Vienam probandam agrīni diagnosticēts krūts vēzis, bet 4 probandi bija veseli.

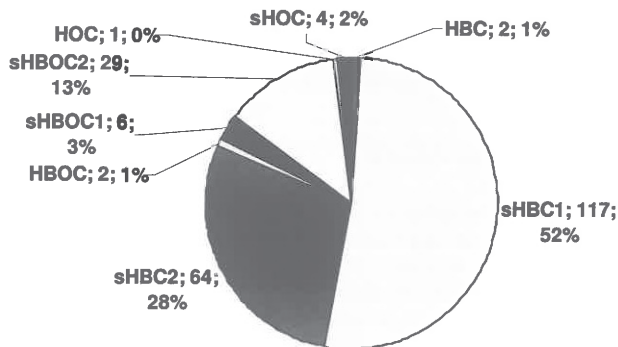




**4. attēls. Pārmantotā olnīcu vēža skartas ģimenes ciltskoks.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: Ov, olnīcu vēzis; Lu, plaušu vēzis; Pro, prostatas vēzis; d, miris. Vecums audzēja diagnostikas brīdī norādīts aiz audzēja apzīmējuma, un vecums nāves brīdī norādīts aiz saīsinājuma "d". Probands atzīmēts ar bultiņu.

Iespējama pārmantotā krūts/olnīcu vēža sindromi (5. attēls) atklāti 220 probandiem: iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants – 117 (53,3%; 95% TI = 46,6 – 59,7%) probandiem; iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants – 64 (29,1%; 95% TI = 23,5 – 35,4%) probandiem; iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants – 6 (2,7%; 95% TI = 1,3 – 5,8%) probandiem; iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants – 29 (13,1%; 95% TI = 9,3 – 18,3%) probandiem un iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms – 4 (1,8%; 95% TI = 0,7 – 4,6%) probandiem. Kā uzskatāmi redzams 5. attēlā, lielāko skaitu gadījumu izdodas atklāt ar sHBC1 un sHBC2 klīniskajiem diagnostiskajiem kritērijiem.



**5. attēls. Pārmantota krūts-olnīcu vēža sindromu sadalījums apsekotajā Valkas rajona populācijā.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: HBC, pārmantota krūts vēža sindroms; sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; HBOC, pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; HOC, pārmantota olnīcu vēža sindroms; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Izmantojot iegūtos datus, noteikts pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā (4. tabula).

**4. tabula. Pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Biežums populācijā	95% TI, %
sHBC1	0,628	0,524 – 0,752
sHBC2	0,343	0,269 – 0,438
sHBOC1	0,032	0,015 – 0,070
sHBOC2	0,156	0,108 – 0,223
sHOC	0,021	0,008 – 0,055

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Probandu veselības stāvoklis atspoguļots 5. tabulā. Statistiski ticami lielāku slimu probandu relatīvo skaitu konstatē sHBC2 grupā, salīdzinot ar sHBC1 grupu. Nevienā pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža grupā slimu probandu relatīvais daudzums nepārsniedz 20,7% (sHBOC2)

**5. tabula. Probandu veselības stāvoklis pārmantotā krūts un/vai olnīcu vēža grupā**

Sindroms	Probandu skaits	Saslimušie probandi <sup>1</sup>	Proporcija, % (95% TI)
sHBC1	117	5	4,3 (95% TI = 1,8 – 9,6%)
sHBC2	64	12	18,8 (95% TI = 11,1 – 30,0%)
sHBOC1	6	0	0 (95% TI = 0 – 39,0%)
sHBOC2	29	6	20,7% (95% TI = 9,8 – 38,4%)
sHOC	4	0	0 (95% TI = 0 – 49,0%)

<sup>1</sup> ar krūts un/vai olnīcu audzēju

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Analizējot vecuma struktūru diagnosticētajā pārmantotā un iespējamā pārmantotā krūts un/ vai olnīcu vēža grupā (6. tabula), konstatēts lielāks gados jaunu probandu īpatsvars sHBC1 grupā, salīdzinot ar sHBC2 grupu.

**6. tabula. Probandu vecuma sadalījums pārmantotā krūts un/ vai olnīcu vēža grupā**

Diagnoze	Vecums, gadi						
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
HBC	0	0	1	1	0	0	0
sHBC1	34	25	21	12	15	6	3
sHBC2	15	6	9	15	11	8	0
HBOC	0	0	1	0	1	0	0
sHBOC1	2	1	2	0	0	0	1
sHBOC2	8	3	7	3	5	0	3
HOC	0	0	1	0	0	0	0
sHOC	1	1	1	0	1	0	0

Tabulā izmantotie saīsinājumi: HBC, pārmantota krūts vēža sindroms; sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; HBOC, pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; HOC, pārmantota olnīcu vēža sindroms; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Lai savstarpēji salīdzinātu dažādus pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindromus, tika salīdzināts probandu veselības stāvoklis dažādās pārmantotā un iespējamā krūts un/ vai olnīcu vēža grupās (7. tabula), nosakot slimo probandu absolūto un relatīvo skaitu. Konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp sindromu 1.varianta un 2.varianta grupām, kuras atšķiras arī vecuma sadalījuma ziņā. sHBOC grupu analītisko izvērtējumu ietekmē neliels atbilstošo probandu skaits.

**7. tabula. Probandu veselības stāvokļa salīdzinājums iespējamā pārmantotā krūts un/ vai olnīcu vēža dažādās grupās**

Sindroms	Raksturlielumi: slimo probandu skaits/ kopējais probandu skaits, slimo probandu relatīvais daudzums, % [95% ticamības intervāls]		Atšķirība
	1. variants	2. variants	
	sHBC	5 / 117 4,3% [1,8 – 9,6%]	
sHBOC	0 / 6 0% [0 – 39,0%]	6 / 29 20,7% [9,8 – 38,4%]	$p > 0.05$
Apvienotā grupa	5 / 123 4,1% [1,7 – 9,2%]	18 / 93 19,4% [12,6 – 28,5%]	$p \leq 0.05$

Tabulā izmantotie saīsinājumi: sHBC, iespējama pārmantota krūts vēža sindromi; sHBOC, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindromi

Krūts un/vai olnīcu vēža slodze starp sievietēm vienā asins līnijā katram sindromam bija atšķirīga (8. tabula), taču kopumā augsta. Statistiski ticama atšķirība konstatēta starp sHBC1 un sHBC2 grupām.

**8. tabula. Vēža slodze sievietēm vienā asins līnijā iespējama pārmantotā krūts un/vai olnīcu vēža sindromu grupā**

Sindroms	Sindromam raksturīgo audzēju slodze		
	Vēža slodze, %	95% ticamības intervāls	
		Apakšējā robeža	Augšējā robeža
sHBC1	16,3	13,8	19,1
sHBC2	32,3	27,5	36,4
sHBOC1	19,3	9,2	36,3
sHBOC2	30,8	25,0	37,3
sHOC	36,4	19,7	57,0

Tabulā izmantotie saīsinājumi: sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Krūts un/vai olnīcu vēža norise pārmantoto un iespējamo pārmantoto sindromu gadījumā atspoguļota 9. tabulā. Audzēja diagnostikas vecuma un audzēja izraisītas nāves vecuma vidējā vērtība bija viszemākā sHBC1 grupā, kas vismaz daļēji izskaidrojams ar diagnostiskajiem kritērijiem.

**9. tabula. Slimības norises raksturojums onkoloģiskiem pacientiem pārmantotā krūts un/vai olnīcu vēža sindromu gadījumos**

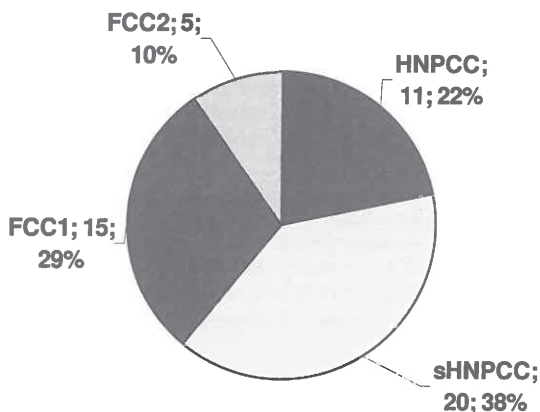
Sindroms	Parametrs	Intervāls, gadi	Vidēja vērtība, gadi	SD, gadi	95% TIV
HBC	Vecums diagnostikas brīdī	40 – 55	47,5	6,5	37,1 – 57,8
	Vecums nāves brīdī	50 – 60	54,7	4,5	50,0 – 59,4
	Dzīvildze	0 – 13	4,5	6,1	0 – 14,2
sHBC1	Vecums diagnostikas brīdī	20 – 70	38,0	8,9	36,2 – 39,7
	Vecums nāves brīdī	26 – 78	44,7	12,9	41,7 – 47,7
	Dzīvildze	0 – 53	7,5	10,6	4,8 – 10,2
sHBC2	Vecums diagnostikas brīdī	25 – 82	51,8	14,4	48,9 – 54,6
	Vecums nāves brīdī	25 – 66	60,9	17,1	56,7 – 65,1
	Dzīvildze	0 – 46	8,1	10,4	5,2 – 11,0
HBOC	Vecums diagnostikas brīdī	34 – 82	61,0	15,2	46,9 – 75,0
	Vecums nāves brīdī	58 – 85	71,4	13,3	54,9 – 87,9
	Dzīvildze	0 – 13	4,8	4,9	0 – 10,9
sHBOC1	Vecums diagnostikas brīdī	40 – 60	48,8	7,2	44,2 – 53,3
	Vecums nāves brīdī	47 – 69	54,3	11,4	42,3 – 66,3
	Dzīvildze	0 – 19	5,7	7,3	0 – 13,4
sHBOC2	Vecums diagnostikas brīdī	18 – 86	56,6	17,4	51,8 – 61,4
	Vecums nāves brīdī	23 – 87	66,1	16,8	61,2 – 71,0
	Dzīvildze	0 – 36	7,1	9,6	3,9 – 10,3
HOC	Vecums diagnostikas brīdī	34 – 70	49,7	18,4	4,0 – 95,4
	Vecums nāves brīdī	72	72	-	-
	Dzīvildze	2	2	-	-
sHOC	Vecums diagnostikas brīdī	45 – 70	54,2	9,3	46,4 – 61,9
	Vecums nāves brīdī	47 – 72	57,2	8,5	50,1 – 64,3
	Dzīvildze	0 – 10	3	3,2	0,3 – 5,7

Tabulā izmantotie saīsinājumi: SD, standarta novirze; TIV, ticamības intervāls vidējai vērtībai; HBC, pārmantota krūts vēža sindroms; sHBC1, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 1. variants; sHBC2, iespējama pārmantota krūts vēža sindroms, 2. variants; HBOC, pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms; sHBOC1, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 1. variants; sHBOC2, iespējama pārmantota krūts-olnīcu vēža sindroms, 2. variants; HOC, pārmantota olnīcu vēža sindroms; sHOC, iespējama pārmantota olnīcu vēža sindroms.

Skrīninga gaitā arī 840 probandiem ģimenes onkoloģiskā anamnēzē diagnosticēts viens krūts vēža gadījums un 82 probandiem viens olnīcu vēža gadījums. Šim personām piedāvāta molekulārā izmeklēšana.

## Pārmantots kolorektāls vēzis

Pārmantotā vēža populācijas skrīninga laikā 51 probandam diagnosticēts kāds no pārmantotā kolorektālā vēža sindromiem. Šo sindromu sadalījums atspoguļots 6. attēlā, bet populācijas biežums iekļauts 10. tabulā.



### 6.attēls. Pārmantotā kolorektālā vēža sindromu sadalījums.

Attēlā izmantotie saīsinājumi: HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC1, ģimenes kolorektāla vēža sindroms, 1.variants; FCC2, ģimenes kolorektāla vēža sindroms, 2.variants

### 10. tabula. Pārmantota kolorektāla vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā

Sindroms	Skaitis	Biežums populācijā	95% TI, %
HNPCC	11	0,059	0033 – 0,106
sHNPCC	20	0,107	0,069 – 0,166
FCC	20	0,107	0,069 – 0,166

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HNPCC, hereditāra nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; sHNPCC, iespējama hereditāra nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC, ģimenes kolorektāla vēža sindroms.

Probandu vecuma sadalījums atspoguļots 11. tabulā. Ievērojama daļa probandu ar pārmantota kolorektāla vēža sindroma klīnisko diagnozi atklāta vecuma grupā pirms 50 gadu vecuma.

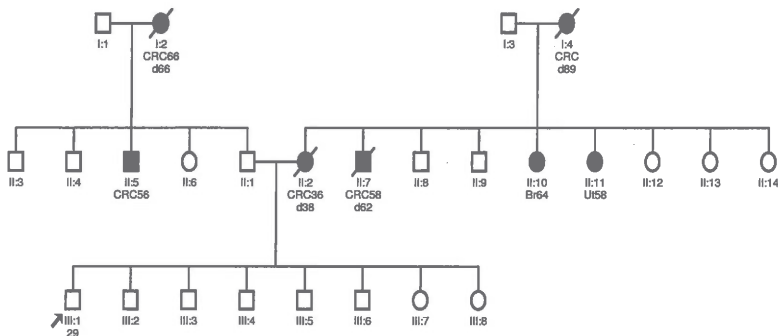


11. tabula. Probandu vecuma sadalījums pārmantotā kolorektālā vēža sindromu grupās

Diagnoze	Probandu skaits	Vecuma intervāli, gados						
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
HNPCC	11	5	1	3	2	0	0	0
sHNPCC	20	1	4	4	4	3	3	1
FCC1 un 2	18	2	1	2	3	6	4	0
FCC1	13	0	1	2	3	5	2	0
FCC2	5	2	0	0	0	1	2	0

Tabulā izmantotie saīsinājumi: HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC1, ģimenes kolorektāla vēža sindroms, 1.variants; FCC2, ģimenes kolorektāla vēža sindroms, 2.variants

HNPCC sindroms tika diagnosticēts 11 probandiem, kuru ģimenes onkoloģiskā anamnēze atbilst Amsterdamas kritērijiem (7. attēls).



7.attēls. HNPCC diagnostiskajiem kritērijiem atbilstošs ciltskoks.

Attēlā izmantotie saīsinājumi: CRC, kolorektāls vēzis; Br, krūts vēzis; Ut, endometrija vēzis; d, miris. Audzēja diagnostikas vecums apzīmēts ar skaitli, kas seko audzēja apzīmējumam. Pacienta nāve iestājusies vecumā, ko norāda skaitlis aiz saīsinājuma "d". Probandi norādīti ar bultiņu.

Lai raksturotu pārmantotā kolorektālā vēža sindromu klīniskās īpatnības, tika analizēti dati par slimnieka vecumu audzēja diagnozes noteikšanas brīdī un nāves brīdī (12. tabula), pirmā gada letalitāti, slimības norisi (13. tabula) un vēža slodzi ciltskokos (14. tabula), kā arī probandu veselības stāvokli.

Analizējot probandu veselības stāvokli, tikai 4/51 gadījumos (7,8%; 95% TI = 3,1 – 24,9%) konstatēts ļaundabīgs audzējs.

Zinot datus par audzēja diagnostikas vecumu (12.tabula), iespējams plānot un veikt savlaicīgu novērošanu un uzsākt preventīvus pasākumus. Pārmantota kolorektāla vēža sindromu skartajās ģimenēs konstatēta statistiski ticami agrīnāka audzēja attīstība

nākamajā paudzē: audzēja diagnostikas vidējais vecums bijis 61,4 gadi (95% TI = 56,4 – 66,4 gadi) vecākajā paudzē, bet 49,8 (95% TI = 44,9 – 54,7 gadi) nākamajā saslimušo paudzē.

**12. tabula. Audzēju manifestācijas vecums pārmantota kolorektāla vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Diagnostikas vecums		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TIV)	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TIV)
HNPCC	30 - 77	54,2 (50,2 – 58,2)	28 – 89	61,7 (54,2 – 69,2)
CRC	36 – 77	59,3 (53,8 – 64,8)	28 – 89	61,5 (52,9 – 70,0)
Ut	30 – 65	48,4 (43,4 – 53,4)	37 – 72	NA
sHNPCC	27 – 82	53,7 (49,1 – 58,3)	28 – 88	55,5 (49,5 – 61,5)
CRC	28 – 82	55,2 (49,1 – 61,3)	32 – 88	56,7 (49,9 – 63,5)
Ut	27 – 72	50,5 (43,0 – 58,0)	28 – 73	51,2 (33,1 – 69,3)
FCC	41 – 89	72,0 (67,3 – 76,7)	52 – 90	76,3 (73,1 – 79,5)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TIV, ticamības intervāls vidējai vērtībai; HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; CRC, resnās zarnas vēzis; Ut, endometrija vēzis; NA, nav attiecināms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC, ģimenes kolorektāla vēža sindroms.

HNPCC sindromā ietilpstošajiem audzējiem raksturīga zema dzīvildze (13. tabula), kas labvēlīgāka endometrija vēža pacientiem. Endometrija vēža grupā arī būtiski lielāka daļa saslimušo pacientu bija dzīvi populācijas skrīninga laikā.

**13. tabula. Audzēju norise pārmantota kolorektālā vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi, (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	F, % (95% TI)		Skaitis	F, % (95% TI)
HNPCC	8/44	18,2 (9,5-32,0)	2,6 (0-5,2)	23/44	52,3 (37,9-66,2)
CRC	6/23	26,1 (12,5-46,5)	1,7 (0,6-2,7)	6/23	26,1 (12,5-46,5)
Ut	1/19	5,3 (0,9-24,6)	8,5 (NA)	17/19	89,5 (68,6-97,1)
sHNPCCs	14/42	25,0 (15,5-37,7)	2,3 (1,1-3,5)	14/42	33,3 (21,0-48,4)
CRC	10/29	34,5 (19,9-52,6)	2,5 (1,2-3,8)	7/29	24,1 (12,2-42,1)
Ut	4/13	30,8 (12,7-57,6)	1,5 (0-3,5)	7/13	53,8 (29,1-76,8)
FCC	10/41	24,4 (13,8-39,3)	2,2 (1,3-3,1)	5/41	12,2 (5,3-25,5)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: F, relatīvais biežums; TI, ticamības intervāls; HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; CRC, resnās zarnas vēzis; Ut, endometrija vēzis; NA, nav attiecināms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC, ģimenes kolorektāla vēža sindroms.

Vērtējot ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datus, atklāta augsta vēža slodze vienas asins līnijas radniekiem (14. tabula).

**14. tabula. Vēža slodze pārmantota kolorektāla vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Audzēja lokalizācija	Vēža slodze, %	95% TI, %
HNPCC	Kolorektālie un endometrija audzēji	30,1	23,3 – 38,0
	Kolorektāls vēzis	15,8	10,7 – 22,5
	Endometrija vēzis	13,0	8,5 – 19,4
	Endometrija vēzis <sup>1</sup>	14,8 <sup>1</sup>	4,5 – 32,3 <sup>1</sup>
sHNPCC	Kolorektālie un endometrija audzēji	15,5	11,6 – 20,3
	Kolorektāls vēzis	10,6	7,4 – 14,8
	Endometrija vēzis	4,9	2,9 – 8,2
	Endometrija vēzis <sup>1</sup>	9,6	5,7 – 15,8 <sup>1</sup>
FCC	Kolorektāls vēzis	17,0	12,8 – 22,3

<sup>1</sup> starp skartās līnijas sieviešu dzimuma asinsradniecēm

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC, ģimenes kolorektāla vēža sindroms.

Dažā pārmantotā kolorektālā vēža apakšgrupu ģimenes lielums ticami atšķirās no grupas bez diagnostiskas atrades (15. tabula).

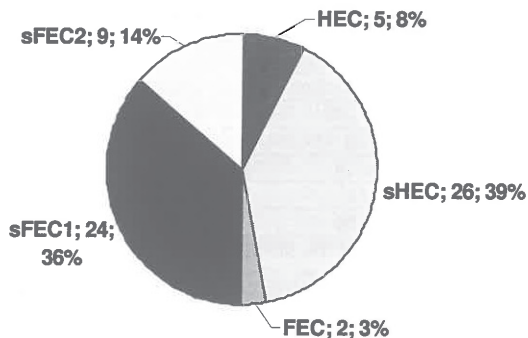
**15. tabula. Ģimenes lielums pārmantotā kolorektālā vēža sindromos**

Diagnoze	Asins radnieku skaits			
	Intervāls	Vidējā vērtība	Standarta novirze	95% TIV
HNPCC	7 – 26	13,3	5,4	9,6 – 17,0
sHNPCC	6 – 22	13,9	5,2	11,4 – 16,4
FCC	3 – 19	12,0	3,8	10,2 – 13,8
Bez diagnostiskas atrades	4 – 25	9,5	3,8	8,9 – 10,1

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TIV, ticamības intervāls vidējai vērtībai; HNPCC, pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; sHNPCC, iespējama pārmantota nepolipoza kolorektāla vēža sindroms; FCC, ģimenes kolorektāla vēža sindroms.

#### Pārmantots endometrija vēzis

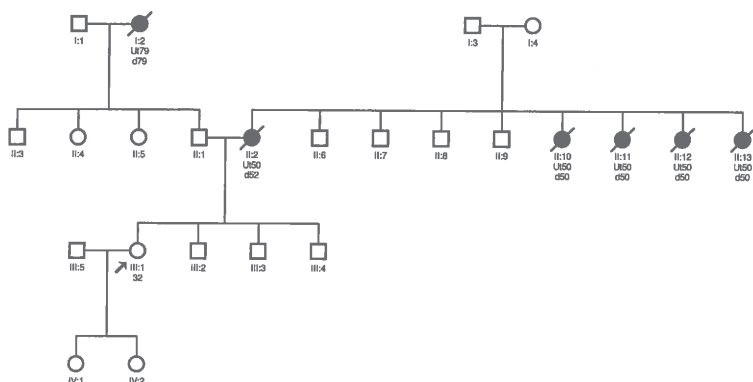
Pārmantots endometrija vēzis (HEC) tika konstatēts 66 probandiem. Dažādu pārmantotu endometrija vēža sindromu sadalījums atspoguļots 8. attēlā. Lielāko diagnostisko devumu snieguši sHEC un sFEC1 klīniskie kritēriji.



**8. attēls. Definitīvo un iespējamo pārmantoto endometrija vēža sindromu sadalījums apsekotajā populācijā.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC, ģimenes endometrija vēža sindroms; sFEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1. variants; sFEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2. variants.

Definitīva pārmantota endometrija vēža sindroms (9. attēls) atklāts onkoloģiski veselām personām, kas pārsvarā (4/5 gadījumu) jaunākas par 50 gadu vecumu.



**9. attēls. Ģimenes ciltskoks ar HEC sindromu.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: Ut, endometrija vēzis; d, miris. Audzēja diagnostikas vecums atspoguļots aiz diagnozes apzīmējuma. Vecums ar audzēju saistītas nāves brīdī attēlots aiz abreviāturās "d". Probands atzīmēts ar bultiņu.

Kaut gan starp probandiem vairākām sievietēm pašām ticis konstatēts endometrija audzējs, lielākā daļa probandu bija onkoloģiski veselās: 85,7% kopējā grupā (16. tabula).

**16. tabula. Probandu veselības stāvoklis ģimenēs ar pārmantota/ iespējama pārmantota endometrija vēža sindromu**

Sindroms	Onkoloģiski slimie probandi	
	Skaitis	Biezums, % (95% TI, %)
HEC	0 / 5	0 (0 – 43,3)
sHEC	4 / 24	16,7 (6,7 – 35,8)
FEC	0 / 2	0 (0 – 65,8)
FEC1	3 / 18	16,7 (5,8 – 39,2)
FEC2	1 / 7	14,3 (2,6 – 51,3)
Kopējā grupa	8 / 56	14,3 (7,4 – 25,7)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC, ģimenes endometrija vēža sindroms, FEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1.variants; FEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2.variants.

Noteikts dažādu pārmantotu endometrija vēža sindromu biežums populācijā (17. tabula), kas proporcionāls klīnisko kritēriju diagnostiskajam devumam. Izmantojot šos datus, iespējams aplēst klīniski diagnosticējamo pārmantoto endometrija vēža sindromu skaitu arī lielākās populācijās, kas pēc savas struktūras līdzinātos apsekotajai Valkas populācijai.

**17. tabula. Pārmantota endometrija vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Probandi	Biezums populācijā	95% TI, %
HEC	5	0,027	0,011 – 0,063
sHEC	26	0,139	0,095 – 0,204
FEC / FEC1	26	0,139	0,095 – 0,204
FEC2	9	0,048	0,025 – 0,092

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC, ģimenes endometrija vēža sindroms, FEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1.variants; FEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2.variants.

Identificētiem definitīviem un iespējamiem pārmantotiem endometrija vēža sindromiem raksturīga ļoti augsta vēža slodze asinsradnieču vidū (18. tabula).

**18. tabula. Endometrija vēža slodze pārmantota endometrija vēža sindromu ciltskokos**

Sindroms	Vēža slodze, %	95% TI, %
HEC	41,5 <sup>1</sup>	27,8 – 56,6 <sup>1</sup>
sHEC	32,2 <sup>1</sup>	25,7 – 39,4 <sup>1</sup>
FEC / FEC1	30,0 <sup>1</sup>	23,8 – 37,1 <sup>1</sup>
FEC2	32,4 <sup>1</sup>	22,4 – 44,2 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> sievietēm

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC,

ģimenes endometrija vēža sindroms, FEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1.variants; FEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2.variants.

Sindromi tika raksturoti pēc slimnieka vecuma audzēja diagnostikas un nāves brīdī (19. tabula). Vidējais vecums diagnostikas brīdī sHEC grupā bija mazāks nekā 50 gadi, kas ļauj domāt par audzēja attīstību jauniem indivīdiem, bet individuāli jaunākie endometrija vēža gadījumi konstatēti FEC2 grupā.

**19. tabula. Audzēja manifestācijas vecums pārmantota endometrija vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
HEC	40 – 75	52,1 (47,2 – 57,0)	44 – 76	57,7 (49,6 – 65,8)
sHEC	30 – 81	48,5 (44,4 – 52,6)	35 – 87	58,7 (53,6 – 63,8)
FEC/ FEC1	52 – 90	66,2 (63,5 – 69,9)	54 – 91	72,4 (69,4 – 75,4)
FEC2	26 – 82	57,6 (49,9 – 65,3)	26 – 83	63,3 (54,7 – 71,9)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC, ģimenes endometrija vēža sindroms, FEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1.variants; FEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2.variants.

Endometrija audzēju norisi raksturo arī pirmā gada letalitāte, dzīvildze un ar endometrija audzēju slimo personu skaits, kas populācijas skrīninga laikā bija dzīvi (20. tabula).

**20. tabula. Slimības norise pārmantota endometrija vēža sindromos**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
HEC	7/17	41,2 (21,6-64,0)	6,1 (0-13,9)	5/17	29,4 (13,3-53,1)
sHEC	8/56	14,3 (7,4-25,7)	9,7 (5,1-14,3)	15/56	26,8 (17,0-39,6)
FEC/ FEC1	14/54	25,9 (16,1-38,9)	4,7 (1,1-8,3)	14/54	25,9 (16,1-38,9)
FEC2	10/22	45,4 (26,9-65,3)	2,8 (0,8-4,8)	5/22	22,7 (10,1-43,4)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HEC, pārmantota endometrija vēža sindroms; sHEC, iespējama pārmantota endometrija vēža sindroms; FEC, ģimenes endometrija vēža sindroms, FEC1, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 1.variants; FEC2, iespējama ģimenes endometrija vēža sindroms, 2.variants.

Ņemot vērā skrīningā iegūtos datus par endometrija vēzi visu Valkas rajona respondentu ģimenēs, kā arī definitīvo un iespējamo endometrija audzēja sindromu ģimenēs, tika noteikta pārmantoto un ģimenes endometrija vēža frakcija (21. tabula),

kas ir viens no nozīmīgākajiem ieguvumiem, jo dod ieskatu uz pārmantotā vēža koncepcijas svarīgumu, identificējot riska grupas.

**21. tabula. Pārmantota endometrija vēža frakcija starp pērtjuma populācija atzīmētajiem endometrija vēža gadījumiem**

Audzēja lokalizācija	Pārmantotie gadījumi		Definitīvie pārmantotie gadījumi	
	Frakcija, %	95% TI, %	Frakcija, %	95% TI, %
Endometrijs	16,5	14,5 – 18,9	3,8	2,9 – 5,1

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

### Ģimenes plaušu vēzis

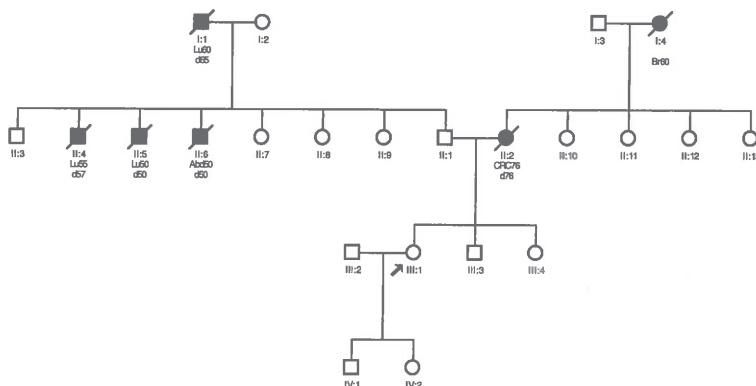
Pārmantotā vēža populācijas skrīninga laikā iegūti pirmie dati par ģimenes plaušu vēzi Latvijā. Ģimenes plaušu vēža sindroms (10. attēls) konstatēts 13 probandiem, bet iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms – 93 probandiem. Visi probandi skrīninga laikā bija onkoloģiski veseli: slimo probandu īpatsvars bija 0/106; 0% (95% TI = 0 – 3,5%).

Izmantojot iegūtos datus, tika noteikts ģimenes plaušu vēža sindromu biežums populācijā (22. tabula).

**22. tabula. Ģimenes plaušu vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
FLC	13	0,070	0,041 – 0,119
sFLC	93	0,499	0,407 – 0,611

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; sFLC, iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms.



**10. attēls. Ciltskoks ar ģimenes plaušu vēža sindromu, kas izpaužas 2 paudzēs.** Attēlā izmantotie saīsinājumi: CRC, kolorektāls vēzis; Lu, plaušu vēzis; Abd, neprecizētas lokalizācijas audzējs vēdera dobumā; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnostes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviatūras "d". Probandi norādīts ar bultiņu.

Ģimenes plaušu vēža sindromiem raksturīga augsta vēža slodze asinsradnieku vidū (23. tabula).

**23. tabula. Vēža slodze ģimenes plaušu vēža sindromu ciltskokos**

Sindroms	Audzēja lokalizācija	Vēža slodze, %	95% TI, %
FLC	Plaušu vēzis	25,5	19,3 – 32,8
sFLC	Plaušu vēzis	17,2	15,0 – 19,7

Tabulā izmantotie saīsinājumi: FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; sFLC, iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms; TI, ticamības intervāls.

Plaušu vēža attīstība ģimenes plaušu vēža sindroma skartajās ģimenēs konstatēta pat bērnu vecumā (24.tabula), tomēr vidējais diagnostikas vecums pārsniedz 55 gadus (24.tabula). Konstatēta plaušu vēža statistiski ticami agrīnāka attīstība katrā nākamajā paaudzē: audzējs diagnosticēts vidēji 64,3 gadu vecumā (95%TI = 60,9 – 67,7 gadi) vecākajā saslimušo paaudzē, bet 55,7 gadu (95% TI = 52,2 – 59,2 gadi) vecumā nākamajā paaudzē.

**24. tabula. Plaušu vēža manifestācijas vecums ģimenes plaušu vēža sindroma ietvaros**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
FLC	35 – 78	56,0 (53,0 – 59,0)	36 – 79	57,1 (54,1 – 60,1)
sFLC	18 – 90	58,5 (56,1 – 60,9)	13 – 90	61,2 (59,1 – 63,3)
Kopējā grupa	18 – 90	57,9 (55,9 – 59,9)	13 – 90	61,2 (58,5 – 62,1)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; sFLC, iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms.

Pirmā gada letalitāte abiem ģimenes plaušu vēža sindromiem bijusi ļoti augsta (25. tabula), kas liecina par audzēja nelabvēlīgo norisi. Raksturīga ļoti zemi dzīvildzes rādītāji, un tikai 3 plaušu vēža slimnieki šajās ģimenēs populācijas skrīninga laikā bijuši dzīvi.

**25. tabula. Plaušu vēža norise ģimenes plaušu vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
FLC/ sFLC	90/208	43,3 (36,7-50,0)	2,0 (1,1-2,9)	3/208	1,4 (0,5-4,2)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; sFLC, iespējama ģimenes plaušu vēža sindroms.



Līdzīgi kā citu pārmantoto onkoloģisku sindromu frakcijas, arī ģimenes plaušu vēža frakcija Valkas populācijā pārsniedz 10 % robežu (26. tabula).

**26. tabula. Ģimenes plaušu vēža frakcija Valkas rajona populācijā**

Audažja lokalizācija	Pārmantotie gadījumi		Definitīvie pārmantotie gadījumi	
	Frakcija, %	95% TI, %	Frakcija, %	95% TI, %
Plaušu vēzis	12,9	11,5 – 14,6	2,4	1,8 – 3,2

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

Tika novērtēta arī korelācija starp plaušu vēža attīstību laulātajām personām. Starp 218 laulātajiem pāriem, par kuriem bija pieejami pilni dati, 81 gadījumā konstatēts plaušu vēzis vienam laulātajam draugam. Gadījumos, kad vienam no laulātajiem bija diagnosticēts plaušu vēzis, tikai 2,5% gadījumu (95% TI = 0,7 – 8,6%) arī otram laulātajam konstatēja plaušu vēža attīstību.

#### **Pārmantots kuņģa vēzis**

Veiktā populācijas skrīninga rezultātā iegūti arī pirmie dati par pārmantotu kuņģa vēzi Latvijā. Pārmantots kuņģa vēža sindroms (11. attēls) novērots 21 probandam, bet 74 probandi veido iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroma grupu. Kopējais pārmantotā kuņģa vēža sindroma biežums Valkas populācijā bija 0,51% (27. tabula).

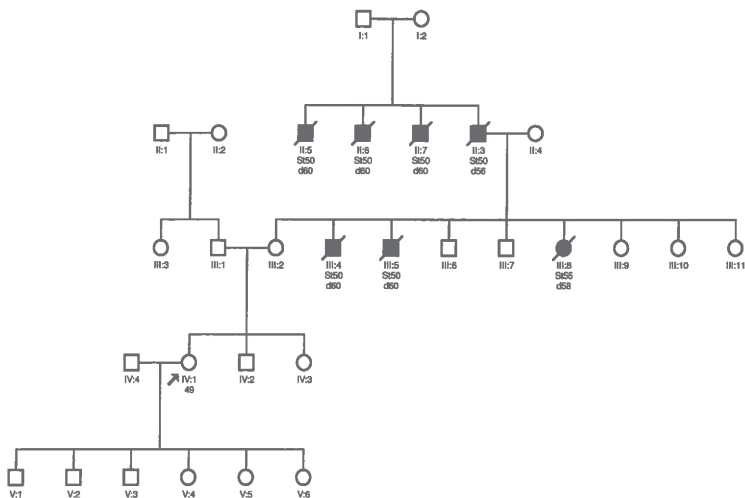
**27. tabula. Pārmantotā kuņģa vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
HSC	21	0,113	0,074 – 0,172
sHSC	74	0,397	0,316 – 0,498

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; sHSC, iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroms.

Līdzīgi kā citu pārmantotu onkoloģisku sindromu gadījumos, populācijas skrīnings ļauj atklāt pārmantota kuņģa vēža sindromu veselīgiem indivīdiem. Tikai vienam probandam pašam konstatēts kuņģa vēzis: 1/95, kas atbilst relatīvajam biežumam 1,1% (95% TI = 0,2 – 5,7%).

Vēža slodze pārmantotā kuņģa vēža sindromu ietvaros bijusi augsta, bet statistiski ticami atšķirīga starp HSC un sHSC (28. tabula).



**11. attēls. Pārmantots kuņģa vēzis 2 paaudzēs.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: St, kuņģa vēzis; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnozes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviāturas "d". Probands norādīts ar bultiņu.

**28. tabula. Kuņģa vēža slodze pārmantotā kuņģa vēža sindromu skartajos ģimeneslokos**

Sindroms	Vēža slodze, %	95% TI, %
HSC	25,2	20,6 – 30,4
sHSC	16,0	13,8 – 18,5

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; sHSC, iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroms.

Lai izveidotu rekomendācijas pārmantota kuņģa vēža savlaicīgai diagnostikai, apkopoti dati par pārmantota kuņģa vēža diagnostikas un audzēja izraisītas nāves iestāšanās vidējo vecumu. Kuņģa vēža diagnostikas vidējais vecums pārsniedz 55 gadus, tomēr atsevišķi kuņģa vēža gadījumi konstatēti jauniem indivīdiem pirms 35 gadu vecuma (29. tabula).

**29. tabula. Kuņģa vēža manifestācijas vecums pārmantota kuņģa vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
HSC	30 – 83	56,9 (53,4 – 66,3)	30 – 90	58,3 (55,3 – 61,3)
sHSC	34 – 95	62,5 (60,1 – 64,8)	37 – 96	65,6 (63,4 – 67,6)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; sHSC, iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroms.

Līdzīgi ģimenes plaušu vēzim un pārmantotam aizkuņģa dziedzera vēzim, pirmā gada letalitāte ļoti augsta, bet dzīvilde ļoti zema un ar 95% varbūtību nepārsniedz 3 vai 4 gadu robežu atkarībā no sindroma (30. tabula). Tikai 5,3 % slimnieku HSC un 5,4% sHSC grupā populācijas skrīninga laikā bijuši dzīvi.

**30. tabula. Slimības norise pārmantota kuņģa vēža sindromos**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
HSC	17/76	22,4 (14,5-32,9)	2,6 (1,2-4,0)	4/76	5,3 (2,1-12,8)
sHSC	54/149	36,2 (28,9-44,2)	2,4 (1,7-3,1)	8/149	5,4 (2,7-10,2)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; sHSC, iespējama pārmantota kuņģa vēža sindroms.

Pārmantota kuņģa vēža frakcija Valkas populācijā pārsniedz 10% robežu (31. tabula)

**31. tabula. Pārmantota kuņģa vēža frakcija Valkas rajona populācijā**

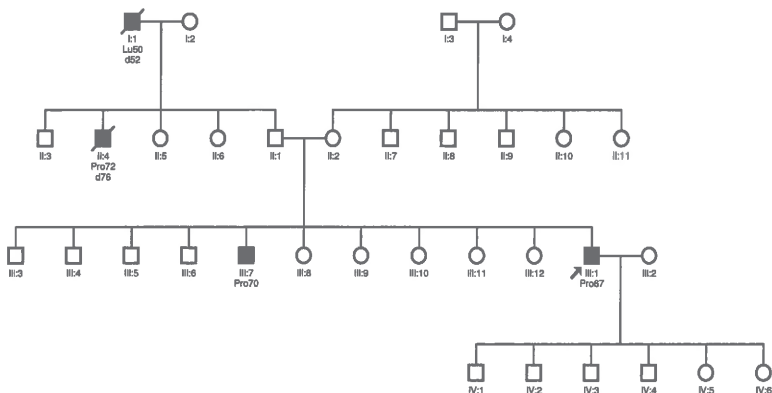
Audzēja lokalizācija	Pārmantotie gadījumi		Definitīvie pārmantotie gadījumi	
	Frakcija, %	95% TI, %	Frakcija, %	95% TI, %
Kuņģa vēzis	13,8	12,2 – 15,6	4,7	3,8 – 5,9

Tabulā izmantotais saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

Tika analizēta arī audzēju korelācija laulātajiem. Novēroti trīs kuņģa vēža gadījumi abiem laulātajiem starp 83 ģimenēm, kurās vismaz viens laulātais saslimis ar kuņģa vēzi. Rezultātā kuņģa audzēju korelācija laulātajiem nebija liela: 3,6% (95% TI = 1,2 – 10,1%).

### **Pārmantots prostatas vēzis**

Pārmantotā vēža populācijas skrīninga laikā atklāts 1 probands ar pārmantotu prostatas vēzi un 21 probands ar iespējama pārmantota prostatas vēža sindromu (12. attēls).



### 12. attēls. Valkas rajona ģimenes ciltskoks ar pārmantotu prostatas vēzi.

Attēlā izmantotie saīsinājumi: Pro, prostatas vēzis; Lu, plaušu vēzis; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnozes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviatūras “d”. Probands norādīts ar bultiņu.

Vērtējot apsekoto probandu veselības stāvokli, tikai daļai probandu ir konstatēta onkoloģiskā saslimšana. Kaut gan pārsvarā HPC/sHPC probandi ir onkoloģiski veselas personas, tomēr šim sindromam konstatēts viens no augstākajiem onkoloģiski slimo probandu īpatsvaram dažādu pārmantoto audzēju sindromu vidū: 5/22 jeb 22,7% (95% TI = 10,1 – 43,4%).

Pārmantotā un iespējamā pārmantotā prostatas vēža biežums populācijā attiecīgajās grupās ir sekojošs: pārmantotā prostatas vēža grupa veido 0,005% no kopējās Valkas rajona populācijas un iespējamā pārmantotā prostatas vēža grupa – 0,113% (32. tabula).

32. tabula. Pārmantotā prostatas vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
HPC	1	0,005	0,001 – 0,030
sHPC	21	0,113	0,074 – 0,172

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms, sHPC, iespējama pārmantota prostatas vēža sindroms.

Konstatētā prostatas vēža slodze ciltskokos ir augsta: katram piektajam vīrietim ģimenē attīstījies prostatas ļaundabīga saslimšana (33. tabula). Šis biežums būtiski pārsniedz prostatas vēža kumulatīvo incidenci Eiropas Savienībā.

**33. tabula. Vēža slodze pārmantotā prostatas vēža sindromu ciltskokos**

Sindroms	Vēža slodze, %	95% TI, %
HPC	21,4	7,6 – 47,6
sHPC	22,2	16,4 – 29,4

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms, sHPC, iespējama pārmantota prostatas vēža sindroms.

Abās pētāmās grupās slimnieku vidējais vecums audzēja diagnostikas brīdī un audzēja izraisītas nāves brīdī pārsniedz 50 gadu robežu (34. tabula) ar samērā augstu pirmā gada letalitāti un zemu dzīvildzi (35. tabula).

**34. tabula. Prostatas vēža manifestācijas vecums pārmantotā prostatas vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
HPC d/s	35 – 75	57,7 (53,3 – 62,1)	37 – 80	60,7 (55,0 – 66,4)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms, d, definitīvs sindroms; s, iespējams sindroms.

**35. tabula. Slimības norise pārmantotā prostatas vēža sindromos**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
HPC d/s	5/34	14,7 (6,4-30,1)	4,5 (0,5-8,5)	14/34	41,2 (26,4-57,8)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms, d, definitīvs sindroms; s, iespējams sindroms.

Kaut gan pārmantots prostatas vēzis Valkas rajona populācijā veido tikai nelielu daļu visu prostatas vēža gadījumu, kopējā frakcija, ņemot vērā arī iespējama pārmantota prostatas vēža sindromu, sasniedz pat 7,4% (36. tabula).

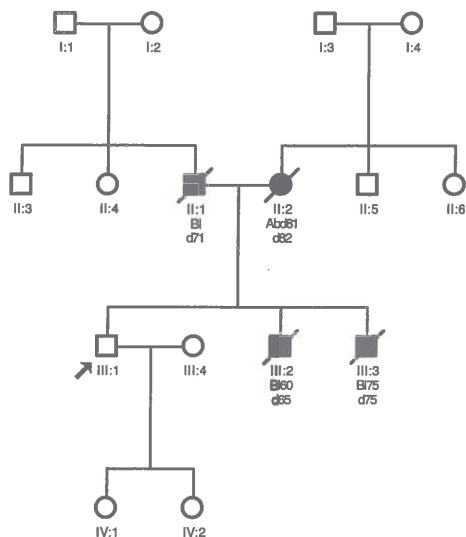
**36. tabula. Pārmantotā prostatas vēža frakcija Valkas rajona populācijā**

Audzēja lokalizācija	Pārmantotie gadījumi		Definitīvie pārmantotie gadījumi	
	Frakcija, %	95% TI, %	Frakcija, %	95% TI, %
Prostata	7,4	5,4 – 10,1	0,6	0,2 – 1,8

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

### Ģimenes urīnpūšļa vēzis

Skāringa laikā atklāti 2 definitīva ģimenes urīnpūšļa vēža sindroma gadījumi un 9 iespējama ģimenes urīnpūšļa vēža sindroma gadījumi (13. attēls).



### 13. attēls. Ģimenes ciltskoks ar pārmantotu urīnpūšļa vēzi

Attēlā izmantotie saīsinājumi: BI, urīnpūšļa vēzis; Abd, ļaundabīgs audzējs vēdera dobumā; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnozes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviātūras "d". Probands norādīts ar bultiņu.

Neviens no probandiem ar apstiprinātu ģimenes urīnpūšļa vēža sindromu populācijas skrīninga laikā nebija saslimis ar attiecīgas lokalizācijas audzēju (37. tabula).

37. tabula. Probandu veselības stāvoklis ģimenes urīnpūšļa vēža grupā Valkas rajona populācijā

Sindroms	Onkoloģiskie slimie probandi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI, %)
FBlaC d/s	0/11	0 (0 – 25,9)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FBlaC, ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms.

Pārmantotā urīnpūšļa vēža sindromu kopējais biežums populācijā nav liels (38. tabula).

38. tabula. Ģimenes urīnpūšļa vēža sindromu biežums Valkas rajona populācijā

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
FBlaC d/s	11	0,064	0,037 – 0,112

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FBlaC, ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms.

Vēža slodze konstatētiem sindromiem ir ļoti augsta, sasniedzot 22,8 (95% TI = 14,9 – 33,2%) kopējā definitīvā un iespējamā ģimenes urīnpūšļa vēža grupā. Pārmantotam urīnpūšļa vēzim raksturīga vēlīna audzēja attīstība (39. tabula). Pirmā gada letalitāte un dzīvildze atspoguļota 40. tabulā.

**39. tabula. Urīnpūšļa vēža manifestācijas vecums ģimenes urīnpūšļa vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
FBlaC	60 – 87	70,7 (66,7 – 74,7)	65 – 92	75,7 (71,6 – 79,8)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FBlaC, ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms.

**40. tabula. Urīnpūšļa vēža norise ģimenes urīnpūšļa vēža sindromu ietvaros**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
FBlaC d/s	3/18	16,7 (5,8-39,2)	4,8 (1,7-6,5)	3/18	16,7 (5,8-39,2)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FBlaC, ģimenes urīnpūšļa vēža sindroms; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms

Ģimenes urīnpūšļa vēzis kopumā veido 9,6% urīnpūšļa vēža gadījumu Valkas rajona respondentu ģimenes anamnēzē (41.tabula).

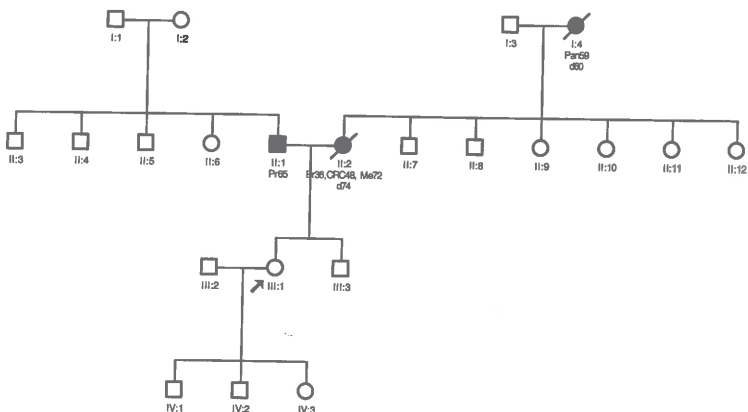
**41. tabula. Ģimenes urīnpūšļa vēža frakcija Valkas rajona populācijā**

Audzēja lokalizācija	Pārmantotie gadījumi		Definitīvie pārmantotie gadījumi	
	Frakcija, %	95% TI, %	Frakcija, %	95% TI, %
Urīnpūšlis	9,6	6,6 – 13,9	2,4	1,1 – 5,2

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

### Ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis

Pārmantotā vēža populācijas skrīninga laikā identificētas 10 pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža ģimenes (14. attēls). Tikai vienam probandam bija aizkuņģa dziedzera vēzis, kas atbilst slimo probandu īpatsvaram 10% (95% TI = 1,8 – 40,4%).



#### 14. attēls. Ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža sindroma ciltskoks.

Attēlā izmantotie saīsinājumi: Pan, aizkuņģa dziedzera vēzis; pr, prostatas vēzis; Br, krūts vēzis; CRC, resnās zarnas vēzis; Me, melanoma; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnozes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviatūras "d". Probands norādīts ar bultiņu.

Pārmantots aizkuņģa dziedzera vēža sindroms ir reti sastopams populācijā (42. tabula), taču tam raksturīga augsta vēža slodze skartajos ciltskokos: 14,7% asinsradnieku (95% TI = 9,1 – 22,9%).

42. tabula. Pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža sindroma biežums Valkas rajona populācijā

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
FPan	10	0,054	0,029 – 0,099

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FPan, ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža sindroms.

Pārmantotam aizkuņģa dziedzera vēzim raksturīga vēlīna attīstība (43. tabula) ar ļoti īsu dzīvidzi (44. tabula).

43. tabula. Audzēja manifestācijas vecums pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža sindroma ietvaros

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
FPan	51 – 72	61,6 (57,3 – 65,9)	51 – 83	63,4 (58,2 – 68,6)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FPan, ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža sindroms.



**44. tabula. Slimības norise pārmantotā aizkuņģa dziedzera vēža sindroma ietvaros**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
FPan	15/21	71,4 (50,0-86,2)	1,1 (0,2-1,4)	1/21	4,8 (0,8-22,7)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FPan, ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža sindroms.

Pārmantota aizkuņģa dziedzera vēža frakcija apsekotajā Valkas rajona populācijā veido 6,3% visu aizkuņģa dziedzera vēža gadījumu (95% TI = 4,1 – 9,6%).

**Citi pārmantotie onkoloģiskie sindromi**

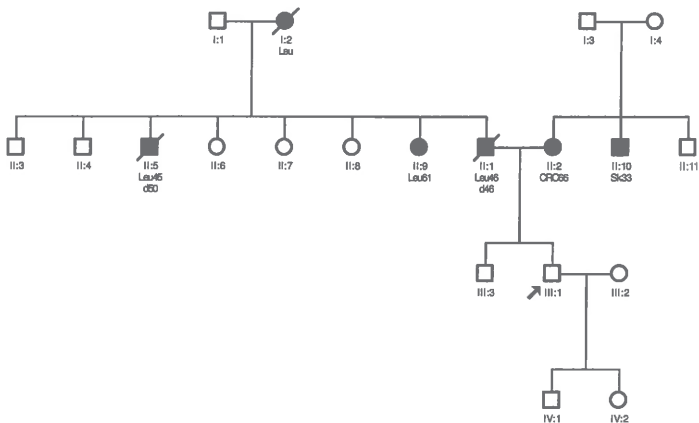
Pārmantotā vēža populācijas skrīninga laikā netika iegūti dati par pārmantota nierēs vēža un pārmantotu sēklinieku audzēju sindromiem.

Identificētas 17 ģimenes ar hematoloģisko audzēju agregāciju ģimenē (15. attēls) un 19 ģimenes ar galvas smadzeņu audzēju agregāciju. Minētie sindromi identificēti pārsvarā onkoloģiski veselīgiem probandiem (45. tabula).

**45. tabula. Probandu veselības stāvoklis ģimenēs ar hematoloģisku vai galvas smadzeņu audzēju agregāciju**

Sindroms	Onkoloģiski slimie probandi	
	Skaitis	Biežums (95% TI)
FHemT d/s	1/17	5,9% (1,0 – 27,0%)
FBtT d/s	0/19	0% (0 – 16,8%)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; FBtT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms.



**15. attēls. Ciltskoks ar hematoloģisko audzēju agregāciju ģimenē.**

Attēlā izmantotie saīsinājumi: Leu, hematoloģisks audzējs; CRC, resnās zarnas vēzis; Sk, ādas vēzis; d, miris. Vecums diagnostikas brīdī norādīts aiz diagnozes, un vecums nāves brīdī norādīts aiz abreviatūras "d". Probands norādīts ar bultiņu.

Sindromu biežums Valkas rajona populācijā nebija augsts (46. tabula), kas, iespējams, saistīts ar ļoti zemu dzīvildzi un sindroma skarto indivīdu agrīnu elimināciju, neatstājot pēcnācējus, kuriem varētu attīstīties pārmantota vēža sindroms.

**46. tabula. Noteiktu pārmantotu onkoloģisko sindromu (hematoloģisku un galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē) biežums Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Probandi	Biežums populācijā	95% TI, %
FHemT d/s	17	0,091	0,057 – 0,146
FBtT	3	0,016	0,005 – 0,047
sFBtT	16	0,086	0,053 – 0,139

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms; FBtT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē; sFBtT, iespējama galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē.

Līdzīgi iepriekš aprakstītiem pārmantotā vēža sindromiem, galvas smadzeņu un hematoloģisku audzēju agregācija ģimenē atklāj augstu atbilstošu audzēju slodzi (47. tabula).

**47. tabula. Audzēju slodze ciltskokos ar hematoloģisku vai galvas smadzeņu audzēju agregāciju Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Audzēja veids	Audzēju slodze, %	95% TI, %
FHemT d/s	Hematoloģisks audzējs	16,3	12,1 – 21,2
FBtT	Galvas smadzeņu audzējs	32,3	18,6 – 49,9
sFBtT	Galvas smadzeņu audzējs	14,4	10,4 – 19,5

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; d, definitīvais sindroms; s, iespējamais sindroms; FBtT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē; sFBtT, iespējama galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē.

Abiem sindromiem audzēju attīstība konstatēta arī bērnu vecumā (48. tabula), tomēr vidējais audzēja attīstības vecums šiem sindromiem bija nedaudz zem 50 gadu vecuma.

**48. tabula. Audzēja manifestācijas vecums ciltskokos ar hematoloģisku vai galvas smadzeņu audzēju agregāciju Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī		Vecums nāves brīdī	
	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi	Intervāls	Vidējā vērtība (95% TI), gadi
FHemT	3 – 88	47,5 (38,9 – 56,1)	4 – 86	49,8 (40,5 – 59,1)
FBtT	2 – 77	43,9 (35,0 – 52,8)	2 – 77	47,8 (39,7 – 55,9)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; FBtT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē.

Dzīvildzes rādītāji norāda par pārmantoto audzēju ātru progresēšanu (49. tabula). Populācijas skrīninga laikā tikai 7,7% saslimušo galvas smadzeņu audzēju grupā un 18,9% hematoloģisko audzēju grupā bija dzīvi.

**49. tabula. Audzēja norise ciltskokos ar hematoloģisku vai galvas smadzeņu audzēju agregāciju Valkas rajona populācijā**

Sindroms	Pirmā gada letalitāte		Dzīvildze, gadi (95% TI)	Dzīvi	
	Skaitis	Biežums, % (95% TI)		Skaitis	Biežums, % (95% TI)
FHemT	11/37	29,7 (17,5-45,8)	1,9 (1,1-2,7)	7/37	18,9 (9,5-34,2)
FBtT	16/26	61,5 (42,5-77,6)	1,5 (0,3-2,7)	2/26	7,7 (2,1-24,1)

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; FHemT, hematoloģisko audzēju agregācija ģimenē; FBtT, galvas smadzeņu audzēju agregācija ģimenē.

## Pārmantoto onkoloģisko sindromu skarto ģimeņu skaitliskais sastāvs

Asins radnieku skaits statistiski ticami atšķiras starp pārmantoto audzēju sindromiem un grupu bez diagnostiskas atrades (50. tabula). Tas liecina, ka ģimenes lielums var ietekmēt pārmantoto audzēju diagnostiku.

**50. tabula. Asins radnieku skaits Valkas rajona pārmantoto un ģimenes onkoloģisko sindromu grupās un grupā bez diagnostiskas atrades**

Grupa	Asins radnieku skaits			
	Intervāls	Vidējā vērtība	Standarta nobīde	95% TIV
Definitīvie	7 – 29	13,6	4,9	12,2 – 15,0
Iespējamie	3 – 47	12,2	4,8	11,7 – 12,7
CFA	6 – 22	11,4	3,6	10,5 – 12,3
Bez diagnostiskas atrades	4 – 25	9,5	3,8	8,9 – 10,1

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TIV, ticamības intervāls vidējai vērtībai; CFA, vēža agregācija ģimenē

## Molekulārie rezultāti

Kopumā 588 asins paraugos tika meklētas *BRCA1* 300T/G, 4153delA and 5382insC ciltstēva mutācijas (52. tabula). Ar polimerāzes ķēdes reakciju identificētas 10 mutācijas 7 ģimenēs (1,70%) ar sekojošu sadalījumu: 8 gadījumos konstatētas 5382insC mutācijas un 2 – 4153delA.

**52. tabula. *BRCA1* gēna mutāciju sadalījums klīniskajās grupās.**

Pārmantots vēža sindroms	Izmeklētas personas	<i>BRCA1</i> mutācijas
Pārmantots krūts-olnīcu vēzis	5	0 0% (95% TI = 0 – 43,5%)
Iespējamais pārmantots krūts-olnīcu vēzis	153	2 1,3% (95% TI = 0,4 – 4,6%)
Viens krūts vai olnīcu audzējs ģimenē	430	8 1,9% (95% TI = 0,9 – 3,6%)
Kopā	588	10 1,7% (95% TI = 0,9 – 3,1%)

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

## DISKUSIJA

### Populācijas skrīninga organizācijas principi

Pārmantotā vēža populācijas skrīnings ir iespēja atklāt onkoloģiski veselās personas ar paaugstinātu vēža attīstības risku, kurām var novērst vēža attīstību vai ieteikt agrīnas diagnostikas iespējas. Profilaktisku pasākumu veikšana ieteicama, lai uzlabotu

kopējos onkoloģiskās ārstēšanas rezultātus. Atšķirībā no hospitālā skrīninga, kur pārmantota vēža sindromi tiek atklāti vēža pacientiem, populācijas skrīnings primāri vērsts uz veselo personu onkoloģisko sindromu identifikāciju pirms slimības klīniskās manifestācijas (Grody, 2003). Kā redzams no iegūtiem rezultātiem, vairums probandu ar klīniski vai molekulāri verificētiem pārmantoti onkoloģiskiem sindromiem ir onkoloģiski veseli.

Informācija par populācijas ģenētisko raksturojumu, noteiktu gēnu bojājumu un specifisku mutāciju biežumu nākotnē var reducēt populācijas vēža slodzi, savlaicīgi diagnosticējot ģimenes ar predispozīciju uz pārmantotu audzēju attīstību. Analizējot arī lokālos un apkārtējās vides faktorus un to ietekmi uz pārmantoto faktoru izpausmi, var gūt arī jaunus priekšstatus par karcinogēni.

Pārmantotā vēža populācijas skrīninga programmas ir izpētes stadijā. Līdz šim pasaulē veikts tikai viens līdzīgas struktūras pētījums (Gronwald, Raczynski et al., 2006). Tādēļ pētījuma laikā iegūtā pieredze ļaus plānot un organizēt programmas ar līdzīgiem uzdevumiem. Ņemot par pamatu minētos apsvērumus, pārmantotā vēža populācijas skrīninga modelis tika pielietots Valkas rajonā.

Pēc pētījumā iegūtiem datiem, pārmantotā vēža populācijas skrīnings ir viegli realizējams. Par to liecina augsta līdzestība – 76,6 % pilngadīgo indivīdu brīvprātīgi piekrituši piedalīties skrīninga programmā. To apstiprina arī iepriekš publicēti pētījuma rezultāti Polijā, Rietumpomerānijas apgabalā, kur līdzestības rādītājs bija 74% (1 258 401/1 700 000) no vietējās populācijas (Gronwald, Raczynski et al., 2006). Atbilstoša lokālās populācijas nostāja atkarīga no pareizi organizēta darba. Lai izvairītos no kļūdainas onkoloģiskās anamnēzes ievākšanas, pieaicināti ģimenes ārsti, kuri precizēja katras personas sniegto informāciju.

### **Pārmantots krūts vēzis**

Lai spriestu par populācijas skrīninga spēju atklāt pārmantota vēža riska personu adekvātu skaitu, iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar Latvijā agrāk veikto hospitālā skrīninga pētījumu rezultātiem (Irmejs et al., 2007; Gardovskis, 2008;).

Latvijā visizplatītākais audzējs sievietēm ir krūts vēzis ar aptuveni 1000 jauniem krūts vēža gadījumiem gadā (Centrālā statistikas datu bāze, <http://data.csb.gov.lv>; 05.05.2009.). Eiropas Savienībā 2004. gadā diagnosticēti 370100 jauni krūts vēža gadījumi, kas veido 12,8% no visu jaundabīgo audzēju kopējās incidences (Boyle and Ferlay, 2005). Krūts vēža kumulatīvais risks ES ir 7,79% (Boyle and Ferlay, 2005). Ņemot vērā datus par joprojām augstu mirstību krūts vēža dēļ, kā arī ņemot vērā pieaugošu sapratni par vēža bioloģiju, iespējas savlaicīgi diagnosticēt vēzi un piedāvāt ārstēšanas plānu, krūts vēzis tika izvēlēts kā pirmais modelis populācijas skrīninga salīdzinājumam ar hospitālo skrīningu. Hospitālā skrīninga rezultāti attiecībā uz Latvijas populāciju ir iepriekš publicēti (Gardovskis, 2008). No šīm publikācijām izriet tabulā atspoguļotie dati. Kā redzams, populācijas skrīnings atklāj ne mazāk pārmantotu audzēju gadījumus kā hospitālais skrīnings (52. un 53. tabula).

**52. tabula. Pārmantotā krūts vēža sindromu prevalence Valkas rajonā pēc populācijas skrīninga datiem**

Diagnoze	Prevalence, uz 10000 [95% TI]
Pārmantots krūts vēzis un krūts-olnīcu vēzis	2,9 [1 – 8,4] <sup>1</sup>
	1,3 [0,2 – 7,2] <sup>2</sup>
Iespējamais pārmantots krūts vēzis un krūts-olnīcu vēzis	149 [128 – 175] <sup>1</sup>
	85 [67 – 107] <sup>2</sup>

<sup>1</sup>sievietēm; <sup>2</sup>vīriešiem

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

**53. tabula. Pārmantotā krūts vēža sindromu prevalence Latvijā pēc hospitālā skrīninga datiem<sup>1</sup>**

Diagnoze	Gadījumu skaits	Audzēju relatīvs biežums, % [95% TI]	Prevalence starp sievietēm, uz 10000 [95% TI]
Pārmantots krūts vēzis	10	0,99 [0,5 – 1,8]	7,7 [3,9 – 14,0]
Pārmantots krūts-olnīcu vēzis	6	0,59 [0,3 – 1,3]	4,6 [2,3 – 10,1]
Pārmantots krūts vēzis un krūts-olnīcu vēzis	16	1,58 [1,0 – 2,6]	12,3 [7,79 – 20,3]
Iespējams pārmantots krūts vēzis	147	14,54 [12,5 – 16,8]	113,3 [97,4 – 130,9]
Iespējams krūts-olnīcu vēzis	11	1,09 [0,6 – 1,9]	8,5 [4,7 – 14,8]
Iespējams pārmantots krūts vēzis un krūts-olnīcu vēzis	158	15,62 [13,5 – 18,0]	121,7 [105,2 – 140,2]
Kopējā pārmantoto krūts/olnīcu vēža sindromu grupa	172	17,01 [14,8 – 19,5]	132,5 [115,3 – 151,9]
Kopā	1011		

<sup>1</sup>Gardovskis, 2008

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

Salīdzinājumā ar populācijas skrīningu hospitālais skrīnings atklāj vairāk definitīvo sindromu gadījumus, tomēr atšķirība nav statistiski ticama. Augstāks definitīvo sindromu īpatsvars hospitālajā skrīningā izskaidrojams ar probandu onkoloģisko stāvokli – probandi bijuši pacienti ar apstiprinātu krūts vai olnīcu vēzi.

Iespējamie pārmantotie krūts un/vai olnīcu sindromi biežāk nekā hospitālā skrīningā tika diagnosticēti populācijas skrīninga laikā. Taču atšķirība arī nav statistiski ticama. Salīdzinot iegūtos rezultātus ar pasaules literatūras datiem, Rietumeiropas valstīs minēta definitīvā krūts un vai olnīcu vēža sindromu prevalence 28 / 10000, (*Stormorken*, 2006). Šis skaitlis ieņem vidus stāvokli, ņemot vērā Latvijas populācijā iegūtos definitīvā un iespējamā pārmantotā krūts/olnīcu vēža sindromu rezultātus hospitālajā un populācijas skrīningā.

### **Pārmantots kolorektāls vēzis**

ES 2004. gadā kolorektāls vēzis bija otrs izplatītākais vēzis, kas veidoja 13% no visiem audzēju gadījumiem (*Boyle et Ferlay*, 2005). ES kolorektālā vēža kumulatīvā incidence ir 4,53% (*Boyle et Ferlay*, 2005).

Nemot vērā augstos saslimstības un mirstības rādītājus, kā arī zinot, ka kolorektāla vēža attīstību ietekmē iedzimtība (*Lynch et al.*, 1993; *Lynch et de la Chapelle*, 2003; *Trimbath and Giardiello*, 2002; *Irmejs et al.*, 2007) un kolorektāls vēzis joprojām ir nopietna medicīniskās aprūpes problēma (*Boyle et Ferlay*, 2005), arī šī lokalizācija tika izvēlēta populācijas un hospitālā skrīninga salīdzinājumam.

Hospitālais skrīnings Latvijas populācijā atklāja 1 [0,14%; 95% TI = 0,00 – 0,80%] HNPCC un 13 [1,85%; 95% CI = 1,1-3,1%] sHNPCC, kā arī 20 [2,8%; 95% TI = 1,9 – 4,4%] FCC1/2 gadījumus no 702 secīgiem audzēju gadījumiem (*Irmejs et al.*, 2007).

Vērtējot un analizējot hospitālā skrīninga rezultātus, Valkas rajonā paredzamais definitīvā kolorektāla vēža gadījumu skaits varētu būt 1 [95% TI = 0 – 5] definitīvajā un 30 [22 – 42] iespējamā pārmantotā kolorektālā vēža grupā. Tomēr populācijas skrīnings atklāja 11 definitīva un 40 iespējama pārmantota kolorektāla vēža gadījumus, atklājot tendenci uz augstāku diagnostisku rezultātu, kas statistiski ticama attiecībā uz definitīvo sindromu HNPCC.

Definitīvā kolorektālā vēža biežums Latvijā pēc hospitālā skrīninga datiem ir zemāks kā Zviedrijā, Dānijā, Somijā, Itālijā ASV un Izraēlā publicētos rakstos, kur definitīvā kolorektālā vēža incidence ir no 0,5-1,5% visu no jauna diagnosticētu kolorektālā vēža gadījumu, bet ir tuvs HNPCC biežumam 0,3% Lielbritānijā (*Mecklin et al.*, 1995; *Evans et al.*, 1997; *Cornaggia et al.*, 2000; *Peel et al.*, 2000; *Foulkes et al.*, 2002; *Katballe et al.*, 2002; *Olsson et Lindblom*, 2003). *Raedle* ar līdzautoriem ziņoja par HNPCC biežumu Vācijas populācijā 3,2% no visiem kolorektālā vēža gadījumiem (*Raedle et al.*, 2002). Lai gan pētījums bija neliels, tomēr rezultātu starpība Latvijā un Vācijā bija statistiski ticama (*Irmejs et al.*, 2007).

Tāpat hospitālais skrīnings atklāja mazāk definitīvā pārmantotā kolorektālā vēža gadījumus kā citās Rietumu valstīs. Hipotētiski tas būtu izskaidrojams ar etniskā sastāva starpību, sporādiskā kolorektālā vēža biežuma atšķirībām. Tomēr populācijas skrīnings atklāj lielāku pārmantotā kolorektālā vēža prevalenci, tuvāk Rietumvalstīs publicētiem rezultātiem.

ES publicēti sekojošie dati par sHNPCC prevalenci: 1,4% Lielbritānijā (*Evans et al.*, 1997), 1,7% Somijā (*Mecklin et al.*, 1995), 6,84% Polijā (*Kladny et al.*, 2003) un 4,6% Itālijā (*de Leon et al.*, 1999). Šie skaitļi ir tuvi publicētajiem datiem par sHNPCC Latvijā. Ņemot vērā Rietumvalstīs konstatēto sHNPCC prevalenci, Latvijā jābūt ne mazāk pārmantota kolorektāla vēža gadījumu kā citās Eiropas valstīs. Šo hipotēzi apstiprina populācijas skrīninga rezultāti, atklājot augstāku HNPCC un sHNPCC biežumu.

Kopumā populācijas skrīnings atklāj vairāk personu ar HNPCC attīstības risku un sniedz lielāku informāciju par reālo pārmantotā kolorektālā vēža slodzi Latvijā. Līdzīgi kā hospitālā skrīninga gadījumā, arī populācijas skrīningam būtiska problēma ir nepilnīga medicīniska informācija par iepriekšējās paaudzēs konstatētiem ļaundabīgiem audzējiem.

## **Pārmantots endometrija vēzis**

Endometrija vēzis joprojām ir būtisks sieviešu onkoloģiskās saslimstības cēlonis, kas populācijas skrīninga laikā veidoja 7,9% no visiem sieviešu ļaundabīgiem audzējiem Latvijā (Centrālā statistikas datu bāze, <http://data.csb.gov.lv>; 05.05.2009.). ES valstīs endometrija vēža kumulatīvā incidence (0 - 74 gadi) bija 1,5% (*Boyle et Ferlay*, 2005).

Hospitālā skrīninga laikā (Svampane *et al.*, 2008) identificēts sekojošs pārmantota un ģimenes endometrija vēža sindromu biežums: HEC 0,9% (95% TI = 0,4 – 1,9%), sHEC 2,8% (95% TI = 1,8 – 4,4%), FEC 0,6% (95% TI = 0,2 – 1,5%), sFEC 6,8% (95% TI = 5,2 – 9,0%). Ņemot vērā šos datus, kā arī ES endometrija vēža kumulatīvo incidenci ES (Boyle *et Ferlay*, 2005) un attiecinot tos uz Valkas rajona populāciju, HEC prevalenci būtu jābūt 2,3 (95% CI = 1,2 – 4,1) uz 10000, sHEC /FEC/sFEC – 14,6% (95% TI = 11,6 – 18,2). Tomēr populācijas skrīninga laikā atklātā endometrija vēža prevalence bija 7 uz 10000 (95% TI = 3,2 – 13,8) HEC grupā un 49 vēža gadījumi uz 10000 (95% TI = 37,2 – 64,2) – iespējama pārmantotā endometrija vēža sindromu grupā. Populācijas skrīninga laikā tika atklāts augstāks endometrija vēža biežums, kas statistiski ticami pierādīts skaitliski lielākajā iespējama pārmantota endometrija vēža sindromu grupā.

### Pārmantots olnīcu vēzis

Olnīcu vēža kumulatīvais risks ES 2004. gadā bija 1,21% (Boyle *et Ferlay*, 2005). Hospitālā skrīninga laikā definitīvā pārmantotā olnīcu vēža biežums Latvijas pacientēm noteikts kā 3,7% un 7,8% iespējamā pārmantotā olnīcu vēža grupā (Gardovskis, 2008). Veicot aprēķinus attiecībā uz audzēju prevalenci, tika iegūti sekojoši dati (54. tabula).

**54. tabula. Pārmantota olnīcu vēža prevalence Latvijā**

Diagnoze	Prevalence uz 10000 (sievietes) [95% TI]
Pārmantota krūts un olnīcu vēža sindromi ar olnīcu vēzi probandam	4,5 [2,4 – 8,3]
Iespējama pārmantota krūts un olnīcu vēža sindromi ar olnīcu vēzi probandam	9,4 [6,2 – 14,4]
Pārmantota olnīcu un krūts-olnīcu vēža sindromi Valkas rajona populācijas skrīninga rezultātā	3 [1,0 – 8,4]
Iespējama pārmantota olnīcu un krūts-olnīcu vēža sindromi Valkas rajona populācijas skrīninga rezultātā	28 [19,4 – 39,9]

Tabulā izmantots saīsinājums: TI, ticamības intervāls.

Populācijas skrīnings ticami atklāj vairāk ģimenes ar iespējama pārmantota olnīcu vēža sindromu. Turpretī atklāto definitīvo sindromu biežums statistiski nav atšķirīgs.

### Citi pārmantotu audzēju sindromi

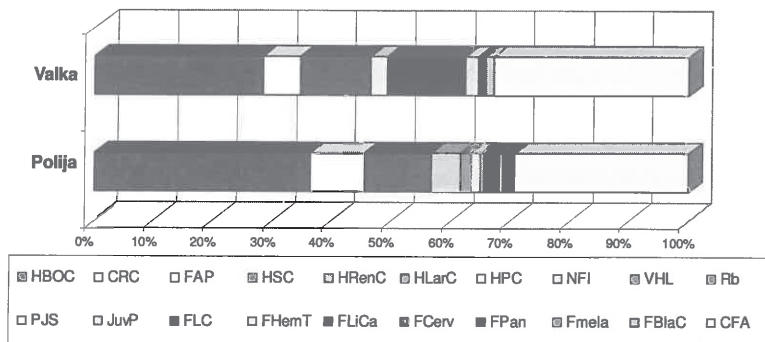
Populācijas skrīninga laikā iegūti pirmie zinātniskie pierādījumi par pārmantotu un ģimenes kuņģa vēzi, ģimenes plaušu vēzi, hematoloģisko un galvas smadzeņu audzēju agregāciju ģimenē Latvijā. Līdz šim populācijas skrīninga laikā aprakstītie pārmantotie onkoloģiskie sindromi Latvijā nav pētīti. Tādēļ nav iespēju salīdzināt sindromus ar hospitālā skrīninga laikā atklātiem sindromiem.

Turpmākiem pētījumiem, tajā skaitā hospitālam skrīningam, būtu jāpievēršas šiem virzieniem – īpaši ģimenes plaušu un kuņģa vēža izpētē, kuriem būtu iespējams izstrādāt detalizētāku novērošanu un profilaktiskas vai agrīnas operācijas.



## Valkas rajona populācijas skrīninga rezultātu salīdzinājums ar citiem pārmantotā vēža populācijas skrīninga pētījumiem

Lielākais un līdz šim vienīgais pārmantotā vēža populācijas skrīnings veikts Polijā Rietumpomerānijas apgabalā (*Gronwald, Raczynski et al., 2006*). Populācijas struktūra Valkas rajonā un Rietumpomerānijas apgabalā atspoguļota 16. attēlā. Pārmantots krūts-olnīcu vēzis bija dominējošs sindroms abos pētījumos. Valkas rajonā statistiski ticami biežāk konstatēts ģimenes plaušu vēzis. Kopumā pārmantotu onkoloģisku sindromu struktūra bija līdzīga.



### 16. attēls. Pārmantotu vēža sindromu struktūra Valkas un Rietumpomerānijas populācijās

Attēlā izmantotie saīsinājumi: HBOC, pārmantota krūts un/vai olnīcu vēža sindromi; CRC, pārmantota kolorektāla vēža sindromi; FAP, ģimenes adenomatozā polipoze; HSC, pārmantota kuņģa vēža sindroms; HRenC, pārmantota nieru vēža sindroms; HLarC, pārmantota balsenes vēža sindroms; HPC, pārmantota prostatas vēža sindroms; NFI, neurofibromatoze; VHL, *von Hippel Lindau* sindroms; Rb, pārmantotas retinoblastomas sindroms; PJS, *Peutz – Jegher* sindroms; JuvP, juvenilās polipozes sindroms; FLC, ģimenes plaušu vēža sindroms; FHemT, hematoloģisku audzēju agregācija ģimenē; FLiCa, pārmantots aknu vēzis; FCerv, dzemdes kakla vēža agregācija ģimenē; FPan, ģimenes aizkuņģa dziedzera vēzis; Fmela, melanomas agregācija ģimenē; FBlaC, ģimenes urīnpūšļa vēzis; „other”, citi pārmantoti onkoloģiski sindromi.

### Pārmantotā vēža sindromu izplatības hipotētiskas aplēses Latvijas populācijā

Ņemot vērā iepriekš minētās pārmantotu onkoloģisko sindromu frakcijas Valkas populācijā, veikti pārmantotu vēža sindromu biežuma teorētiskie aprēķini Latvijas populācijai (55. tabula). Aplēses veiktas populācijai, kura būtu identiska Valkas populācijai pēc etniskā sastāva, bet identiska Latvijas populācijai pēc iedzīvotāju skaita. Veiktie aprēķini raksturo pārmantotā vēža populācijas skrīninga iespējamo praktisko devumu.

**55. tabula. Pārmantotā vēža sindromu hipotētiskais daudzums Latvijas populācijā**

Audzēja lokalizācija	Skaitis	95% ticamības intervāls
Krūts vēzis	3042	1999 – 4758
Olnīcu vēzis	490	196 – 1335
Endometrija vēzis	1699	786 – 3764
Resnās un taisnās zarnas vēzis	891	477 – 1960
Plaušu vēzis	2379	1582 – 3658
Kuņģa vēzis	2111	1351 – 3314
Prostata vēzis	264	124 – 655
Urīnpūšļa vēzis	335	127 – 853
Ļaundabīgs hematoloģisks audzējs	340	158 – 710
Aizkuņģa dziedzera vēzis	157	51 – 468
Melanoma	25	3 – 157
Galvas smadzeņu audzējs	403	147 – 1160

Praktiska pārmantotā vēža populācijas skrīninga priekšrocība ir iespējamo pārmantotu onkoloģisku sindromu identifikācija, kas atklāj patieso indivīdu skaitu, kuriem būtu nepieciešama rūpīga novērošana.

Pārmantota vēža populācijas skrīnings ir jauna metode ne vien Latvijas, bet arī pasaules medicīnā. Nākotnē tā varētu ieņemt stabili vietu onkoloģisko saslimšanu apkarošanas stratēģijā, ļaujot savlaicīgi identificēt noteiktu pacientu grupu ar paaugstinātu audzēja risku – pārmantota vēža sindromu skartās ģimenes. Šīm personām būtu indicēta novērošana un/vai profilaktiska ārstēšana. Tā kā populācijas skrīninga rezultātā tiktu identificēta adekvāta lieluma riska grupa, turklāt probandu veselības stāvoklis un vecums lielākoties būtu ļoti piemērots novērošanai, šis riska grupas turpmāka apsekošana ļautu efektīvāk plānot veselības aprūpes resursus.

## SECINĀJUMI

1. Populācijas skrīnings ir lietderīga metode to personu identifikācijā, kuru ģimenēs konstatēts augsts ļaundabīgo audzēju biežums. Cits populācijas skrīninga ieguvums ir iespēja atklāt galvenokārt onkoloģiski veselās personas, kuriem atklāts pārmantots onkoloģisks sindroms un kuriem var savlaicīgi piedāvāt adekvātu novērošanas programmu. Probandu vecuma struktūra un veselības stāvoklis labi piemēroti turpmākai novērošanai. Populācijas skrīnings sadarībā ar ģimenes ārstiem ir viegli realizējams, ņemot vērā lielu līdzestību (76,6%).
2. Populācijas skrīnings atklāj pilnu pārmantotu onkoloģisku audzēju sindromu spektru un klīnisko biežumu analizētajā populācijā. Iegūti pirmie zinātniskie dati Latvijā par ģimenes plaušu vēzi, pārmantotu un ģimenes kuņģa vēzi, ģimenes urīnpūšļa vēzi, hematoloģisko audzēju un galvas smadzeņu audzēju agregāciju ģimenē. Lai gan pierādīts, ka ģimenes lielums ir pārmantotu un ģimenes onkoloģisku sindromu diagnostiku ietekmējošs faktors, kopumā ģimenes lielums nekavē klīnisku diagnostiku.
3. Klīniski diagnosticētie definitīvie pārmantotie onkoloģiskie sindromi konstatēti 0,40% no Valkas rajona populācijas, bet iespējamie sindromi – 2,94%. *BRCA1* gēna ciltstēva mutācijas atklātas 1,70% no visiem molekulāri izmeklētiem indivīdiem.
4. Pārmantots krūts-olnīcu vēzis ir biežākais pārmantotais onkoloģiskais sindroms. Iespējamā pārmantotā krūts-olnīcu vēža diagnostiskiem kritērijiem ir vislielākā atdeve.
5. Pārmantots kuņģa vēzis ir visbiežākais definitīvais sindroms un trešais visbiežākais iespējamais sindroms. Sindroma raksturlielumi prasa savlaicīgu pareizu diagnostiku.
6. Otrs izplatītākais pārmantotā vēža sindroms ir ģimenes plaušu vēzis. Slimo radnieku skaits ir visnozīmīgākais diagnostiskais kritērijs. Ģimenes plaušu vēzis nākamajā paaudzē attīstās agrāk. Vēža slodze asinsradniekiem ievērojami pārsniedz laulātajiem konstatēto korelāciju.
7. Dati par pārmantotu nieru un sēklinieku audzēju iegūti netika. Pārmantotam urīnpūšļa vēzim raksturīga vēlīna audzēja attīstība. Ģimenēs ar galvas smadzeņu audzēju vai hematoloģisko audzēju agregāciju audzēju attīstība konstatēta arī bērniem.
8. Verificētiem klīniskiem kritērijiem ir augstāka diagnostiska nozīme un tie ir populācijas skrīninga pārmantotā vēža diagnostikas pamatā. Molekulārā izmeklēšana sniedz papildus datus.

## PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Populācijas skrīningu rekomendējams izmantot visā valstī kā ikdienišķu lietu. Klīnisko diagnostisko kritēriju pielietošana ieteicama pielietošanai klīnicistu un ģimenes ārstu praksēs. Pētījuma procesa laikā ir izstrādāta novērošanas programma.
2. Definitīva un iespējama HB/OC gadījumā novērošanas programmā ietverta krūts dziedera pašizmeklēšana, klīniska un US izmeklēšana no 25 gadu vecuma 2 reizes gadā, mammogrāfija un magnētiskās rezonances izmeklējums ik gadu no 25 gadu vecuma, transvagināla izmeklēšana un audzēju marķieru noteikšana serumā (CA-125) no 35 gadu vecuma. *BRCA1* gēna mutāciju nēsātājiem jāievēro līdzīgs izmeklēšanas plāns, kā arī apsverama ķirurģiskā profilakse ar bilaterālās mastektomijas un salpingoovarektomijas modifikācijām.
3. HNPCC un iespējama HNPCC novērošanas programmā ietverta kolonoskopija no 25 gadu vecuma reizi divos gados un ik gadu no 35 gadu vecuma sHNPCC, FCC1, FCC2 grupās. Transvaginālā US veicama sievietēm ar HNPCC un sHNPCC. Sievietēm HEC un FEC grupā transvagināla sonogrāfija jāveic no 25 gadu vecuma ik gadu. Profilaktiska histerektomija rekomendējama indivīdiem ar HEC sindromu ar apstiprinātu mutāciju.
4. Ģimenes plaušu vēža sindroma skarto ģimeņu pārstāvjiem novērošana rekomendējama no 45 gadu vecuma, veicot pārskata rentgenogrammu krūškurvim 2 reizes gadā. Strikti iesakāma smēķēšanas atmešana personām ar FLC sindromu.
5. Pārmantota difūza kuņģa vēža gadījumā ieteicama *E-cadherin* gēna (*CDH1*) noteikšana. Profilaktiska gastrektomija rekomendējama indivīdiem *CDH1* gēnā mutācijas nēsātājiem. No 45 gadu vecuma rekomendēta hromendoskopija ar biopsiju vismaz no 15 vietām 2 reizes gadā personām ar pārmantotu kuņģa vēža sindromu.
6. Pārmantotā vēža populācijas skrīninga programmas ietvaros būtu jāiekļauj speciālistu komanda, kas ietver ģimenes ārstus, pārmantotā vēža speciālistus, ģenētiķus. Molekulāros izmeklējumus jāpiedāvā pēc iespējas plašākam personu skaitam.

## PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU

### Publikācijas starptautiskos recenzējamos medicīnas izdevumos

1. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M.Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, **A.Vanags**, G.Kurzwawski, J.Suchy, B.Gorski, J.Gardovskis. *Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast / ovarian cancer in Latvia. Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2005; 3(2):71-76.
2. A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Boroschenko, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbarde-Gorkusa, M.Bitina, J.Suchy, J.Gardovskis. *Pilot study on low penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2006; 4(1):48-51.
3. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M.Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, **A.Vanags**, J.Gardovskis. *Update on hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. Proceedings of the XXXV World Congress of the International College of Surgeons*, 2006:191-195.
4. V.Borošenko, A.Irmejs, I.Melbārde-Gorkuša, A.Gardovskis, M.Pavars, **A.Vanags**, G.Trofimovičs, E.Miklaševičs, J.Gardovskis. *Initial results of colorectal polyposis research in Latvia. Anticancer Research*, 2009; 29:711-716.
5. A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, U.Teibe, G.Trofimovičs, E.Miklaševičs, J.Gardovskis. *Population screening for hereditary and familial cancer syndromes in Valka district of Latvia. Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2010; 8; <http://www.hccpjournals.com/content/8/1/8>, doi:10.1186/1897-4287-8-8

### Publikācijas recenzējamos medicīnas un zinātnes izdevumos Latvijā

1. A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbarde – Gorkusa, M.Bitina, J.Suchy, J. Gardovskis. *Pilot study on the moderate penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Acta Chirurgica Latviensis*, 2005(5):3-5.
2. **A.Vanags**, A.Irmejs, V.Borošenko, A.Gardovskis, E.Miklaševičs, J.Gardovskis. Pārmantotā vēža populācijas skrīninga analīzes un paaugstināta riska grupas klīniski molekulāro īpatnību izpētes pirmie rezultāti. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti. 2006. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga, RSU, 2007:163-166.
3. V.Borosenko, A.Irmejs, E.Miklasevics, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitina, J.Suchy, J.Gardovskis. Vidējas penetrances pakāpes kolorektālo vēzi predisponējošo gēnu mutāciju klīniskās izpausmes un molekulārās īpatnības Latvijā. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti. 2006. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga, RSU, 2007: 149-151.
4. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M. Bitina. Pārmantota krūts un olnīcu vēža klīniskās, molekulārās un ģeogrāfiskās īpatnības Latvijā. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti. 2006. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga, RSU, 2007:152-155.
5. V.Borosenko, A.Irmejs, **A.Vanags**, I.Melbarde-Gorkusa, A.Abele, A.Gardovskis, M.Pavars, W.Friedl, J.Gardovskis. *First results of colorectal polyposis research in Latvia. Acta Chirurgica Latviensis*, 2007 (7):3-6.
6. **A.Vanags**, A.Irmejs, E.Miklasevics, A.Gardovskis, V.Borosenko, J.Gardovskis. Pārmantota vēža populācijas skrīnings Valkas rajonā. Rīgas

- Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti. 2007. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga, RSU, 2008: 156-159.
7. **A.Vanags**, A.Irmejs, E.Miklasevics, I.Strumfa, J.Gardovskis. *Identification of BRCA1 gene mutation-bearing kindred: the possibilities of a new diagnostic approach to cancer prevention. Acta Chirurgica Latviensis*, 2008 (8):87-89.
  8. **A.Vanags**, M.Pavars, P.Prieditis, I.Strumfa, A.Irmejs, J.Gardovskis. *Biliary cystadenocarcinoma: a case study of a rare tumour. Acta Chirurgica Latviensis*, 2008 (8):90-93.
  9. V.Borosenko, A.Irmejs, **A.Vanags**, I.Melbarde-Gorkusa, A.Abele, A.Gardovskis, M.Pavars, M.Bitina, W.Friedl, J.Gardovskis. *First results of colorectal polyposis research in Latvia. Riga Stradiņš University. Collection of Scientific Papers 2007*, RSU, Riga, Latvia, 2008: 46-49.
  10. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklashevics, **A.Vanags**, I.Melbarde-Gorkusha, V.Boroshenko, M.Bitina, J.Gardovskis. *Hereditary breast and ovarian cancer hospital based screening in Latvia. Riga Stradiņš University. Collection of scientific papers 2007*; RSU, Riga, Latvia, 2008; 39-41.
  11. **A.Vanags**, A. Irmejs, V.Borosenko, A. Gardovskis, E.Miklasevics, J.Gardovskis. *Comparison of the expedience of population and hospital screening in hereditary cancer detection. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti*; 2008. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga, RSU, 2009; 31-37.
  12. *Epidemiological, clinical, molecular features and early detection strategy of most frequent hereditary cancers in Latvia.* J.Gardovskis, I.Štrumfa, E.Miklaševičs, A.Irmejs, G.Trofimovičs, E.Vjaters, V.Borošenko, I.Melbārde-Gorkuša, A.Gardovskis, **A.Vanags**, A.Ābele, S.Subatniece, M.Bitīņa, L.Švampāne, J.Žestkova, D.Bērziņa, K.Aksenoka, V.Boka, A.Puķītis, A.Stāka, L.Tihomirova. *Proceedings of the Latvian Academy of sciences*, 2009; Sect.B, Vol.63:131-140.
  13. *Biliary cystic tumours with mesenchymal stroma.* **A.Vanags**, M.Pavars, P.Prieditis, I.Strumfa, A.Irmejs, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2009; 9:95-99.
  14. *The first evidence of familial lung cancer in Latvia by population screening for hereditary cancer.* **A.Vanags**, J.Grushina, I.Strumfa, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2009; 9:3-9.

#### Tēzes

1. A.Irmejs, A.Gardovskis, V.Borosenko, M. Bitina, **A.Vanags**, I.Melbarde – Gorkusa, G.Kurzawski, J.Suchy, B.Gorski, J.Gardovskis. *Hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. 4<sup>th</sup> Congress of Baltic Association of Surgeons, Abstracts Volume*, 2004, 29. lpp.
2. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, M.Bitīņa, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko. *Pārmantota krūts – olnīcu vēža klīniskās, molekulārās un ģeogrāfiskās īpatnības Latvijā. 3.Latvijas ķirurģu kongresa tēzes*, 2005, 61.lpp.
3. A.Irmejs, **A.Vanags**, V.Borosenko, A.Gardovskis, E.Miklasevics, J. Gardovskis. *First results of hereditary cancer population screening in Latvia. Familial cancer*, 2006, 61.
4. V.Borosenko, A.Irmejs, E.Miklasevics, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitina, J.Suchy, J.Gardovskis. *Pilot study on the moderate*

- penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Familial cancer, 2006, 52.*
5. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M, Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, **A.Vanags**, G.Kurzawski, J.Suchy, B.Gorski, J.Gardovskis. *Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. Familial cancer, 2006, 56.*
  6. A.Irmejs, **A.Vanags**, V.Borosenko, A.Gardovskis, E.Miklasevics, J.Gardovskis. *First results of hereditary cancer population screening in Latvia. Cancer and genetics, 2006, 24.*
  7. E.Miklasevics, V.Borosenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbarde-Gorkusa, M.Bitina, J.Gardovskis. *First results on the moderate penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Cancer and genetics, 2006, 33.*
  8. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M.Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, **A.Vanags**, J.Gardovskis. *Update on hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. Cancer and genetics, 2006, 19.*
  9. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitīņa. Pārmantota krūts un olnīcu vēža klīniskās, molekulārās un ģeogrāfiskās īpatnības Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2006. gada zinātniskās konferences tēzes, 107. lpp.
  10. A.Irmejs, E.Miklaševičs, V.Borošenko, A.Gardovskis, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitīņa, J.Gardovskis. Pirmie rezultāti par vidējas penetrances pakāpes resnās, taisnās zarnas un krūts vēzi predisponējošo ģēnu mutāciju īpatnībām Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2006. gada zinātniskās konferences tēzes, 108. lpp.
  11. **A.Vanags**, A.Irmejs, V.Borošenko, A.Gardovskis, E.Miklaševičs, J.Gardovskis. Jaunākie pārmantota vēža populācijas skrīninga rezultāti. Rīgas Stradiņa universitātes 2007. gada zinātniskās konferences tēzes, 192.lpp.
  12. **A. Vanags**, A.Irmejs, V.Borošenko, A.Gardovskis, E.Miklaševičs, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis. Pārmantotā vēža paaugstinātā riska grupas raksturojums populācijā. 4.Latvijas ķirurģu kongresa tēzes, 2007, 36. -37. lpp.
  13. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitīņa. Pārmantotā krūts – olnīcu vēža hospitālais skrīnings Latvijā. 4.Latvijas ķirurģu kongresa tēzes, 2007, 28.-29.lpp.
  14. V.Borošenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, **A.Vanags**, E.Miklaševičs, I.Melbārde – Gorkuša, M, Bitīņa, J.Gardovskis. Pārmantota kolorektāla vēža hospitālais un populācijas skrīnings Latvijā. 4.Latvijas ķirurģu kongresa tēzes, 2007, 34.-35.lpp.
  15. V. Borošenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, **A.Vanags**, E.Miklaševičs, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitīņa, J.Gardovskis. Jaunākie dati par pārmantota kolorektālā vēža skrīningu Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2007. gada zinātniskās konferences tēzes, 190. lpp.
  16. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitīņa. Jaunākie dati par pārmantotā krūts un olnīcu vēža klīniskajām un molekulārajām īpatnībām Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2007. gada zinātniskās konferences tēzes, 189. lpp.
  17. **A.Vanags**, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Gardovskis, V.Borošenko, J.Gardovskis. *Population screening for hereditary cancer in Valka region.*

- final results*. Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskās konferences tēzes, 157. lpp.
18. V.Borošenko, A.Irmejs, I.Melbārde-Gorkuša, A.Gardovskis, **A.Vanags**, M.Pavārs, E.Miklaševičs, *W.Friedl*, J.Gardovskis. *First results on polyposis research in Latvia*. Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskās konferences tēzes, 163. lpp.
  19. A. Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitiņa. Pārmantotā krūts – olnīcu vēža klīniskais, epidemioloģiskais un molekulārais raksturojums Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskās konferences tēzes, 156. lpp.
  20. A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, **A.Vanags**, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitiņa. Pārmantotā krūts un olnīcu vēža hospitālais skrīnings olnīcu vēža pacientēm Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2009. gada zinātniskās konferences tēzes, 171.lpp.
  21. V.Borosenko, A.Irmejs, I.Melbārde-Gorkuša, A.Gardovskis, M.Pavars, L.Svampane, **A.Vanags**, I.Strumfa, E.Miklasevics, G.Trofimovics, J.Gardovskis. *Initial results of colorectal cancer determined low penetrance genes research in Latvia*. Rīgas Stradiņa universitātes 2009. gada zinātniskās konferences tēzes, 175.lpp.
  22. *Population screening for hereditary cancer: a novel, effective tool in early cancer diagnostics*. **A.Vanags**, I.Strumfa, A.Irmejs, E.Miklasevics, J.Gardovskis. *International Surgical Week ISW 2009 / the 43th World Congress of the International Society of Surgery*, (06.-10.09.2009., Adelaide, Austrālija), *Abstract Book*, 305.
  23. *Prolonged clinical course of two surgically treated cystic pancreatobiliary tumours with mesenchymal stroma*. **A.Vanags**, M.Pavars, I.Strumfa, J.Gardovskis. *International Surgical Week ISW 2009 / the 43th World Congress of the International Society of Surgery*, (06.-10.09.2009., Adelaide, Austrālija), *Abstract Book*, 256.
  24. Krūts vēža morfoloģijas un imūnfenotipa īpatnības kā norāde uz *BRCA1* gēna mutāciju. I.Štrumfa, I.Melbārde-Gorkuša, **A.Vanags**, E.Miklaševičs, A.Āboliņš, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskās konferences tēzes (18.-19.03.2010.). Rīga, RSU, 2010, 276.
  25. *The ethnic distribution of BRCA1 founder mutations 4154delA and 5382 insC in Valka population*. **A.Vanags**, E.Miklasevics, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskās konferences tēzes (18.-19.03.2010.). Rīga, RSU, 2010, 277.
  26. *Screening for hereditary colorectal cancer in regional population*. **A.Vanags**, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskās konferences tēzes (18.-19.03.2010.). Rīga, RSU, 2010, 278.
  27. *The first evidence of familial urinary bladder cancer in Latvia*. **A.Vanags**, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskās konferences tēzes (18.-19.03.2010.). Rīga, RSU, 2010, 279.
  28. *Familial pancreatic cancer by population screening in Valka district*. **A.Vanags**, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskās konferences tēzes (18.-19.03.2010.). Rīga, RSU, 2010, 280.



29. *The clinical characteristics of familial lung cancer (FLC) by population screening.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. *2nd European Lung Cancer Conference* (29.-30.04.2010.) tēzes, Nr.127P.
30. *The first evidence of familial brain tumours in Latvia.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010, *Suppl.* 10/1:10-11.
31. *The characteristics of the hereditary and familial gastric cancer in Latvia by population screening.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010, *Suppl.* 10/1:17.
32. *The diagnostic protocols in surgical oncological pathology.* I.Štrumfa, A.Vanags, A.Āboliņš, G.Volanska, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010, *Suppl.* 10/1:80-81.
33. *The frequency of index cancer in hereditary cancer pedigrees.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010, *Suppl.* 10/1:82-83.
34. *The full spectrum of hereditary and familial cancer by population screening in Valka district.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010, *Suppl.* 10/1:84.

#### Referāti kongresos un konferencēs

- 1) A.Irmejs, A.Gardovskis, V.Borosenko, M. Bitina, A.Vanags, I.Melbarde – Gorkusa, G.Kurzawski, J.Suchy, B.Gorski, J.Gardovskis. *Hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. 4<sup>th</sup> Congress of Baltic Association of Surgeons, Abstracts Volume*, 2004, 29. lpp.
- 2) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, M.Bitina, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko. Pārmantota krūts – olnīcu vēža klīniskās, molekulārās un ģeogrāfiskās īpatnības Latvijā. 3.Latvijas ķirurgu kongress, 20.05.2005., Rīga, Latvija
- 3) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitina. Pārmantota krūts un olnīcu vēža klīniskās, molekulārās un ģeogrāfiskās īpatnības Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2006. gada zinātniskā konference, 03.03.2006., Rīga, Latvija.
- 4) A.Irmejs, E.Miklaševičs, V.Borošenko, A.Gardovskis, A.Vanags, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitina, J.Gardovskis. Pirmie rezultāti par vidējas penetrances pakāpes resnās, taisnās zarnas un krūts vēzi predisponējošo gēnu mutāciju īpatnībām Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2006. gada zinātniskā konference, 03.03.2006., Rīga, Latvija.
- 5) A.Irmejs, A.Vanags, V.Borosenko, A.Gardovskis, E.Miklasevics, J. Gardovskis. *First results of hereditary cancer population screening in Latvia. Familial cancer conference*, 15.-16.06.2006, Madride, Spānija. Stenda referāts.
- 6) V.Borosenko, A.Irmejs, E.Miklasevics, A.Gardovskis, A.Vanags, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitina, J.Suchy, J.Gardovskis. *Pilot study on the moderate penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Familial cancer conference*, 15.-16.06.2006, Madride, Spānija. Stenda referāts.
- 7) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M, Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, A.Vanags, G.Kurzawski, J.Suchy, B.Gorski, J.Gardovskis. *Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. Familial cancer conference*, 15.-16.06.2006, Madride, Spānija. Stenda referāts.

- 8) A.Irmejs, A.Vanags, V.Borosenko, A.Gardovskis, E.Miklasevics, J.Gardovskis. *First results of hereditary cancer population screening in Latvia. Eric K.Fernstrom Foundation. Cancer and Genetics. Eric K Fernstrom symposium Cancer and Genetics*, 07.-09.09.2006., Lunda, Zviedrija. Stenda referāts.
- 9) E.Miklasevics, V.Borosenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, A.Vanags, I.Melbarde-Gorkusa, M.Bitina, J.Gardovskis. *First results on the moderate penetrance breast and colorectal cancer predisposition markers in Latvia. Eric K.Fernstrom Foundation. Cancer and Genetics. Eric K Fernstrom symposium Cancer and genetics*, 07.-09.09.2006., Lunda, Zviedrija. Stenda referāts.
- 10) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklasevics, V.Borosenko, M.Bitina, I.Melbarde-Gorkusa, A.Vanags, J.Gardovskis. *Update on hereditary breast – ovarian cancer in Latvia. Eric K.Fernstrom Foundation. Cancer and Genetics. Eric K Fernstrom symposium Cancer and genetics*, 07.-09.09.2006., Lunda, Zviedrija. Stenda referāts.
- 11) A.Vanags, A.Irmejs, V.Borošenko, A.Gardovskis, E.Miklaševičs, J.Gardovskis. Jaunākie pārmantota vēža populācijas skrīninga rezultāti. Rīgas Stradiņa universitātes 2007.gada zinātniskā konference, 29.-30.03.2007.
- 12) V. Borošenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, A.Vanags, E.Miklaševičs, I.Melbārde-Gorkuša, M.Bitina, J.Gardovskis. Jaunākie dati par pārmantota kolorektālā vēža skrīningu Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2007. gada zinātniskā konference, 29.-30. 03.2007., Rīga, Latvija.
- 13) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitina. Jaunākie dati par pārmantotā krūts un olnīcu vēža klīniskajām un molekulārajām īpatnībām Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2007. gada zinātniskā konference, 29.-30.03.2007., Rīga, Latvija.
- 14) A. Vanags, A.Irmejs, V.Borošenko, A.Gardovskis, E.Miklaševičs, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis. Pārmantotā vēža paaugstinātā riska grupas raksturojums populācijā. 4.Latvijas ķirurģu kongress, 31.05.-01.06.2007., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
- 15) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, I.Melbārde – Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitina. Pārmantotā krūts – olnīcu vēža hospitālais skrīnings Latvijā. 4.Latvijas ķirurģu kongress, 31.05.-01.06.2007., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
- 16) V.Borošenko, A.Irmejs, A.Gardovskis, A.Vanags, E.Miklaševičs, I.Melbārde – Gorkuša, M. Bitina, J.Gardovskis. Pārmantota kolorektāla vēža hospitālais un populācijas skrīnings Latvijā. 4.Latvijas ķirurģu kongress, 31.05.-01.06.2007., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
- 17) A.Vanags, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Gardovskis, V.Borošenko, J.Gardovskis. *Population screening for hereditary cancer in Valka region: final results.* Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskā konference, 13.-14.03.2008., Rīga, Latvija. Mutvārdu referāts.
- 18) V.Borošenko, A.Irmejs, I.Melbārde-Gorkuša, A.Gardovskis, A.Vanags, M.Pavārs, E.Miklaševics, W.Friedl, J.Gardovskis. *First results on polyposis research in Latvia.* Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskā konference, 13.-14.03.2008., Rīga, Latvija.
- 19) A. Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitina. Pārmantotā krūts – olnīcu vēža klīniskais, epidemioloģiskais un molekulārais raksturojums Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2008. gada zinātniskā konference, 13.-14.03.2008., Rīga, Latvija.
- 20) A.Gardovskis, A.Irmejs, E.Miklaševičs, A.Vanags, I.Melbārde-Gorkuša, J.Gardovskis, V.Borošenko, M.Bitina. Pārmantotā krūts un olnīcu vēža hospitālais

- skrīnings olnīcu vēža pacientēm Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2009. gada zinātniskā konference, 02.-03.04.2009., Rīga, Latvija.
- 21) V.Borosenko, A.Irmejs, I.Melbarde-Gorkusa, A.Gardovskis, M.Pavars, L.Svampane, A.Vanags, I.Strumfa, E.Miklasevics, G.Trofimovics, J.Gardovskis. *Initial results of colorectal cancer determined low penetrance genes research in Latvia*. Rīgas Stradiņa universitātes 2009. gada zinātniskā konference, 02.-03.04.2009., Rīga, Latvija.
  - 22) A.Vanags, I.Strumfa, A.Irmejs, E.Miklasevics, J.Gardovskis. *Population screening for hereditary cancer: a novel, effective tool in early cancer diagnostics*. *International Surgical Week ISW 2009 / the 43th World Congress of the International Society of Surgery*, Adelaide, Austrālija, 06.-10.09.2009. Stenda referāts.
  - 23) A.Vanags, M.Pavars, I.Strumfa, J.Gardovskis. *Prolonged clinical course of two surgically treated cystic pancreatobiliary tumours with mesenchymal stroma*. *International Surgical Week ISW 2009 / the 43th World Congress of the International Society of Surgery*, Adelaide, Austrālija, 06.-10.09.2009. Stenda referāts.
  - 24) Krūts vēža morfoloģijas un imūnfenotipa īpatnības kā norāde uz *BRCA1* gēna mutāciju. I.Štrumfa, I.Melbārde-Gorkuša, A.Vanags, E.Miklaševičs, A.Āboliņš, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskā konference, 18.-19.03.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 25) *The ethnic distribution of BRCA1 founder mutations 4154delA and 5382 insC in Valka population*. A.Vanags, E.Miklasevics, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskā konference, 18.-19.03.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 26) *Screening for hereditary colorectal cancer in regional population*. A.Vanags, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskā konference, 18.-19.03.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 27) *The first evidence of familial urinary bladder cancer in Latvia*. A.Vanags, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskā konference, 18.-19.03.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 28) *Familial pancreatic cancer by population screening in Valka district*. A.Vanags, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. Rīgas Stradiņa Universitātes 2010. gada zinātniskā konference, 18.-19.03.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 29) *The clinical characteristics of familial lung cancer (FLC) by population screening*. A.Vanags, I.Strumfa, A.Gardovskis, V.Borosenko, A.Abolins, G.Trofimovics, J.Gardovskis. *2nd European Lung Cancer Conference (29.-30.04.2010.)*, Nr.127P. Stenda referāts.
  - 30) *The first evidence of familial brain tumours in Latvia*. A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Piektais Baltijas Onkologu kongress (5th Baltic Congress of Oncology)*, 14.-15.05.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 31) *The characteristics of the hereditary and familial gastric cancer in Latvia by population screening*. A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. *Piektais Baltijas Onkologu kongress (5th Baltic Congress of Oncology)*, 14.-15.05.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
  - 32) *The diagnostic protocols in surgical oncological pathology*. I.Štrumfa, A.Vanags, A.Āboliņš, G.Volanska, J.Gardovskis. *Piektais Baltijas Onkologu kongress (5th Baltic Congress of Oncology)*, 14.-15.05.2010., Rīga, Latvija. Mutvārdu referāts.

- 33) *The frequency of index cancer in hereditary cancer pedigrees.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. Piektais Baltijas Onkologu kongress (*5th Baltic Congress of Oncology*), 14.-15.05.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.
- 34) *The full spectrum of hereditary and familial cancer by population screening in Valka district.* A.Vanags, I.Štrumfa, A.Gardovskis, V.Borošenko, A.Āboliņš, G.Trofimovičs, J.Gardovskis. Piektais Baltijas Onkologu kongress (*5th Baltic Congress of Oncology*), 14.-15.05.2010., Rīga, Latvija. Stenda referāts.