



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Liāna Švampāne

PĀRMANTOTĀ ENDOMETRIJA VĒŽA RAKSTUROJUMS LATVIJĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – onkoloģija

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr. habil. med. profesors Jānis Gardovskis

Rīga, 2015

ANOTĀCIJA

Endometrija vēzis ir viena no biežākajām vēža lokalizācijām sievietēm daudzās pasaules valstīs, lielākoties ieņemot 3.vietu pēc krūts un ādas vēža. Arī Latvijā katru gadu pirmreizēji tiek diagnosticēts dzemdes vēzis vidēji 370–390 sievietēm. 75% tās ir sievietes menopauzē vai postmenopauzē, bet 25% premenopauzālā vecumā. Tādēļ nozīmīga ir agrīna diagnostika, kurā izmanto paplašinātu anamnēzi par saslimstību ar endometriju vai kolorektālo vēzi I un II pakāpes radniecēm, izmantojot speciālus diagnostiskos kritērijus.

Mūsu pētījuma mērķis bija noteikt pacientēm ar histoloģiski verificētu endometrija vēzi iespējami pārmantotu endometrija vēža saistību ģimenē pēc ģimenes onkoloģiskās anamnēzes. Diagnozes precizēšanai noteikt predisponējošās mutācijas ģimenēs ar pārmantotā vēža anamnēzi, kā arī *MSH2* un *MSH6* gēnu ekspresijas pārmantotā un sporādiskā vēža gadījumā.

Pētījumā iekļautas 704 pacientes, kurām veikta detalizēta analīze par saslimšanas vecumu, stadiju, diferenciācijas pakāpi, dzīvildzi un vēža aktivāciju saistībā ar pārmantoto endometrija vēzi pretstatā sporādiskam vēzim.

Atbilstoši Amsterdamas kritērijiem pēc ģimenes onkoloģiskās anamnēzes diagnosticētas 19 pacientes ar pārmantoto endometrija vēzi un 685 pacientes ar sporādisko endometrija vēzi. 11/19 (57,9%) pacientēm noteiktas iespējamās predisponējošās mutācijas. 8/11 (72,7%) šīm pacientēm atrastas kopumā 2 nolasīšanas nobīdes mutācijas (2150TCAG (rs63750159) un 1050delC) *MSH6* gēnā, 3 kodona nomaiņas mutācijas *MLH1* (P640S (rs63749792) un 1219V (rs1799977)) un *MSH2* (G322D (rs4987188)) gēnos, 1 splaissaita mutācija (IV5+A>T) *MSH2* gēnā. Divām pacientēm netika atrastas iespējami klīniski nozīmīgas mutācijas.

Pārmantotā endometrija vēža incidence secīgi hospitalizēto endometrija vēža pacientu grupā ir 2,7% (95% CI: 1,7–4,2%). Iegūtie rezultāti liecina par pārmantotā endometrija vēža esamību un pielietojamību agrīnā endometrija vēža diagnostikā, terapijā un profilaksē.

ABSTRACT

Endometrial cancer is one of the most common cancer localizations for women in many countries, mostly being 3rd after breast and skin cancer. In Latvia, endometrial cancer is first diagnosed in 370–390 women every year. 75% of those are women during menopause or postmenopause, whereas 25% are during premenopause. Therefore, early diagnosis is important in which expanded family history on endometrial or colorectal cancer morbidity for first and second degree relatives is used by employing certain diagnostic criteria.

The goal of this study was to detect possible hereditary endometrial cancer cases after oncological family history in patients with histologically verified endometrial cancer. Determine predisposing mutations in families with endometrial cancer as well as the expressions of the *MSH2* and *MSH6* genes in the case of hereditary and sporadic cancer.

The study includes 704 patients whose age of disease onset, stage, degree of differentiation, survival and cancer activation were registered to compare hereditary endometrial cancer with sporadic cancer.

According to the Amsterdam criteria, 19 patients were diagnosed with hereditary endometrial cancer while 685 – with sporadic endometrial cancer. 11/19 (57.9%) patients had predisposing mutations. 8/11 (72.7%) of these patients had overall 2 frameshift mutations (2150TCAG (rs63750159) and 1050delC) in the *MSH6* gene, 3 missense mutations in the *MLH1* (P640S (rs63749792) and 1219V (rs1799977)) gene and *MSH2* (G322D (rs4987188)) gene, 1 splice-site mutation (IV5+A>T) in the *MSH2* gene. 2 patients had no clinically putative significant mutations.

The incidence of endometrial cancer in consecutively hospitalized endometrial cancer patients is 2.7% (95% CI: 1.7–4.2%). The results show that detecting hereditary endometrial cancer can aid in early endometrial cancer diagnosis, therapy and prevention.

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	6
Ievads	7
1. Literatūras apskats	13
1.1. Endometrija vēža attīstība	13
1.2. Ģenētiskie pamati	18
1.2.1. Mutācijas, dīgļšūnu mutācijas, somatiskās mutācijas definīcija un to sekas	19
1.2.2. Dīvinātāja efekts	20
1.2.3. Ģēni, kas saistīti ar vēža predispozīciju	21
1.2.4. Knudsona hipotēze	22
1.2.5. DNS kļūdu labošana	23
1.2.6. Mikrosatelītu nestabilitāte	23
1.2.7. Ģenētisko faktoru nozīme endometrija vēža patoģenēzē: vairāku soļu endometrija vēža karcinoģenēze	24
1.2.8. Sporādiskais endometrija vēzis	25
1.2.9. Pārmantotais endometrija vēzis	26
1.2.10. Ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzis	27
2. Materiāls un metodes	38
2.1. Pacientu vispārīgs raksturojums	38
2.2. Izmeklēšanas metodes	38
2.2.1. Ģimenes slimības vēstures analīze	38
2.2.2. Molekulārie izmeklējumi	40
2.2.3. DNS izolēšana	40
2.2.4. Polimerāzes ķēdes reakcija	41
2.2.5. PĶR ar fluorescējošu krāsvielu	41
2.2.6. Kapilāra elektroforēze	42
2.2.7. Sekvenču analīze	42
2.2.8. Imūnhistoķīmiskā metode	43
2.2.9. Statistiskās analīzes metodes	44
3. Rezultāti	45
3.1. Klīniskās īpatnības	45

3.2. Molekulārās īpatnības	58
3.3. Imūnhistoķīmiski izmeklētās pacientu grupas molekulārās īpatnības	60
3.4. Ciltskoki	61
3.4.1. HEC pozitīvas ģimenes ciltskoki	62
3.4.2. HNPCC pozitīvas ģimenes ciltskoki	65
4. Diskusija	68
5. Secinājumi	76
6. Praktiskas rekomendācijas	77
7. Autora ziņojumi un publikācijas	78
Izmantotā literatūra	82
Pateicības	97

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

CI – ticamības intervāls

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

FIGO – Starptautiskā Ginekoloģijas un Dzemdniecības Federācija

G – *Grade*; vēža diferenciacijas pakāpe

HEC – (*hereditary endometrial cancer*) pārmantotais endometrija vēzis

HEC l.o. – (*hereditary endometrial cancer late onset*) vēlīnas attīstības pārmantotais endometrija vēzis

HEC s.s. – (*hereditary endometrial cancer site specific*) konkrētas lokalizācijas pārmantotais endometrija vēzis

HEC susp – (*hereditary endometrial cancer suspect*) iespējams pārmantotais endometrija vēzis

HNPCC – (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis

HNPCC l.o. – (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer late onset*) vēlīnas attīstības pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis

MMR – nepareizi sapārotu nukleotīdu labošana

MSI – mikrosatelītu nestabilitāte

PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija

SEC – sporādiskais endometrija vēzis

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Pēc Latvijas Veselības ekonomikas centra datiem par ļaundabīgo audzēju īpatsvaru 2009. gadā sievietēm no visiem ļaundabīgajiem audzējiem endometrija vēzis sievietēm Latvijā sastopams 6,9% gadījumu jeb incidence ir 29,02 uz 100 000 iedzīvotājiem, savukārt mirušas ir 4,7% jeb incidence ir 10,72 uz 100 000 iedzīvotājiem. Latvijā atklāto gadījumu skaits pa stadijām ir šāds: I stadijā – 57,8%, II stadijā – 12,6%, III stadijā – 13,6%, IV stadijā – 7,0%, bez stadijas – 9,0% (Latvijas Veselības ekonomikas centrs, 2010).

Endometrija vēzis ir ceturtā biežākā vēža lokalizācija sievietēm daudzās pasaules attīstītajās valstīs. Piemēram, pēc Apvienotās Karalistes vēža aģentūras datiem 2011. gadā visā reģionā konstatēti 8475 jauni endometrija vēža gadījumi, kas ieņēma ceturto vietu starp visām vēža lokalizācijām sievietēm. Salīdzinoši endometrija vēža incidence Apvienotajā Karalistē ir viena no zemākajām Eiropas Savienībā, bet visaugstākā ir Slovākijā, Čehijā un Latvijā (Cancer Research UK, 2014).

Pēc Starptautiskās Vēža pētniecības aģentūras datiem 2008.g. tika konstatēta pēdējo gadu laikā visaugstākā incidence ar endometrija vēzi pasaulē – 288 387 jauni endometrija vēža gadījumi jeb 8,2 uz 100 000 iedzīvotājiem. Šajā gadā mirstība no endometrija vēža bija 73 854 gadījumi jeb 2,0 uz 100 000 iedzīvotājiem. Eiropas augstāk attīstītos reģionos 2008.g. incidence bija 93 562 jauni gadījumi (12,3 uz 100 000 iedzīvotājiem), bet zemāk attīstītos Eiropas reģionos – 144 869 pirmreizēji jauni diagnosticēti gadījumi (5,9 uz 100 000 iedzīvotājiem). Arī mirstības rādītāji abos Eiropas reģionos ievērojami atšķiras. Eiropas augstāk attīstītos reģionos mirušas 23 528 sievietes (2,5 uz 100 000 iedzīvotājiem), bet Eiropas vājāk attīstītajās valstīs 41 165 miršanas gadījumi no endometrija vēža (1,7 uz 100 000 iedzīvotājiem) (Globocan, 2010). Apvienotajā Karalistē 2012.g. mirušas 2025 sievietes no dzemdes vēža, t.i., 2,6% no visiem mirušajiem ar vēža diagnozi 2012.g. (Cancer Research UK, 2014). 2011. gadā Latvijā konstatēti 383 pirmreizēji dzemdes vēža gadījumi (18,6 uz 100 000 iedzīvotājiem), bet mirušas 82 sievietes no dzemdes vēža (2,8 uz 100 000 iedzīvotājiem) (Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012).

Endometrija vēzis ir viena no biežākajām vēža lokalizācijām sievietēm arī Amerikas Savienotajās Valstīs un līdzīgi kā Eiropā ieņem ceturto vietu starp vēža

lokalizācijām sievietēm. Amerikas Vēža biedrības dati līdz 2011. gada jūlijam norāda par 46 470 jauniem endometrija vēža gadījumiem (American Cancer Society, 2011). Šajā laika periodā, līdz 2011.g. jūlijam, mirušas apmēram 8120 sievietes ar dzemdes vēža diagnozi. No 1998.g. līdz 2004.g. katru gadu vidēji 0,3% sievietes mirušas ar diagnozi dzemdes vēzis. Bet no 2004.g. līdz 2008.g. šis skaitlis ir paaugstinājies vidēji līdz 1,1%. Šie skaitļi norāda par saslimstības un mirstības pieaugumu sieviešu vidū saistībā ar endometrija vēža diagnozi (Howlader et al., 2011).

Endometrija vēža incidence pieaug menopauzes un postmenopauzes vecuma sievietēm līdz 75%. Vidējais vecums saslimšanas brīdī ir 55 līdz 65 gadi (DiCristofano and Ellenson, 2007). Līdz 40 gadu vecumam endometrija vēža diagnozi konstatē 2–5% no visiem endometrija vēža gadījumiem. Pēdējos 2 gados klīniskajā darbā vērojama tendence vidējam vecumam saslimšanas brīdī samazināties – vidēji 50–60 gadi.

Piecu gadu dzīvildze, ja apskata kopumā, ir samērā laba. Pēc Amerikas Vēža biedrības datiem piecu gadu dzīvildze kopumā visām stadijām ir 83%, bet, ja diagnoze uzstādīta I stadijā un terapija saņemta adekvāta, piecu gadu dzīvildze ir līdz pat 96% (American Cancer Society, 2011). Ja diagnoze uzstādīta novēloti IV stadijā, tad piecu gadu dzīvildze samazinās līdz 25%. Piecu gadu dzīvildze Latvijā kopumā visām stadijām ir 58,8%. Ja apskata pēc slimības stadijas, salīdzinot ar Amerikas Vēža biedrības datiem, Latvijā tie ir nedaudz atšķirīgi. I stadijā tie ir 86%, bet IV stadijā – tikai 12% (Latvijas Vēža slimnieku reģistrs, 2008). Terapijas efektivitāti, kā arī dzīvildzi ietekmē ne tikai slimības stadija, bet arī audzēja morfoloģiskās formas (piemēram, papildāri seroza vai gaiššūnu karcinoma), nediferencēts vēzis, negatīvi hormonreceptori, aneuploīdi audzēji vai pozitīva peritoneāla citoloģija.

Dzīvildze ir atkarīga arī no endometrija vēža diferencijas pakāpes. Augsta diferenciacijas pakāpe – G1 (*Grade 1*) ir prognostiski labvēlīgāka, salīdzinot ar zemas diferenciacijas pakāpi – G3 (*Grade 3*), kaut arī slimība diagnosticēta agrīnā stadijā. Pēc Apvienotās Karalistes datiem pacientēm ar Ic stadiju un G1 piecu gadu dzīvildze ir 81%, bet ar Ic stadiju un G3 dzīvildze pasliktinās līdz 42%. Dzīvildze atkarībā no diferenciacijas pakāpes: G1 – 92%; G2 – 87%; G3 – 74% (Cancer Research UK, 2014). Diferenciacijas pakāpe saistībā ar vēža stadiju un morfoloģiju nosaka iespējamo terapijas efektivitāti, slimības recidīva vai metastazēšanās risku un tālākā laika periodā arī dzīvildzi un dzīves kvalitāti kopumā.

Pēdējās desmitgadēs notiek strauja medicīnas attīstība. Tiek uzlabotas terapijas metodes, izstrādāti standarti katras lokalizācijas vēža ārstēšanai. Endometrija vēža

terapijā kā pamatmetodes izmanto ķirurģisku ārstēšanu un staru terapiju. Recidīva vai metastāžu gadījumā var tikt pievienota hormonterapija, ja operācijas materiālā atrasti pozitīvi hormonreceptori, kā arī ķīmijterapija. Bet, pielietojot visas šīs metodes, ne vienmēr paredzama būtiska ļaundabīgo audzēju ārstēšanas rezultātu uzlabošanās.

Jāņem vērā, ka pēdējos gados strauji pieaug dažādi riska faktori, kuri paaugstina iespēju saslimt ar endometrija vēzi. Pie šiem riska faktoriem jāmin: 1) pieaugoša aptaukošanās tendence populācijā gados jaunākiem cilvēkiem; 2) pieaug diabētisko slimnieku skaits populācijā; 3) pieaugoša tendence saistībā ar neauglību, līdz ar to pieaug nedzemdējušo sieviešu skaits, 4) hormonaizvietojošās terapijas intensīvāka lietošana menopauzes laikā; 5) fizisko aktivitāšu mazināšanās. Visi šie riska faktori arī līdz šim tika uzskatīti kā endometrija vēzi veicinoši, bet pēdējā laikā tas ir satraucis arī citu medicīnas nozaru speciālistus. Kopumā tas ļauj prognozēt iespējamu vēzdraudes pieaugumu, tai skaitā – endometrija vēža (Bakkum-Gamez et al., 2008).

Izvērtējot visus endometrija vēža saslimstības rādītājus un riska faktorus, rodas nepieciešamība pēc iespējas agrīnai dzemdes vēža identifikācijai, radikālai terapijai vai arī, lai novērstu vēža attīstību vispār. Tādēļ atbilstoši profilaktiskie pasākumi, atklājot endometrija vēža riska grupu, ir uzskatāmi par vienu no visperspektīvākajiem onkoloģijas virzieniem.

Ilgākā laika periodā daudzu zinātnieku un pētnieku uzmanība pievērsta onkoloģiskai saslimstībai ģimenēs saistībā ar pārmantotību, kurās vairākiem vienas ģimenes locekļiem vairākās paaudzēs konstatē dažādas lokalizācijas vēža izplatību, t.sk. pārmantotā endometrija vēža (HEC) veidošanos, 2–5% gadījumu no visiem diagnosticētiem endometrija vēžiem (Watson et al., 1993).

Viens no vislabāk zināmajiem ir pārmantotais nepolipozais kolorektālais vēzis (HNPCC). Pēdējo 15–20 gadu laikā notikušas lielas izmaiņas pārmantotā kolorektālā vēža sindroma diagnostikā. Ir pierādīta vairāku gēnu saistība ar pārmantotā kolorektālā vēža attīstību, kā arī citas lokalizācijas vēža attīstību šī sindroma ietvaros. Šajās ģimenēs pēc kolorektālā vēža otra biežākā lokalizācija ir endometrija vēzis, kas palielina risku saslimt ar endometrija vēzi no 40 līdz 60% gadījumu šī sindroma ietvaros (Watson et al., 1993; Vasen et al., 1994; Aarnio et al., 1999; Parc et al., 2000; Prat et al., 2007). Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka eksistē arī otra endometrija vēža riska grupa, kuru ģimenēs vairākās paaudzēs sieviešu kārtas radniecēm konstatē gēnu mutācijas saistībā ar pārmantoto endometrija vēzi (Sandles et al., 1992; Gruber and Thompson., 1996; Lurie et al., 2011). Visi atklājumi nodrošina agrīnas diagnostikas iespējas, kā arī

efektīvu profilaksi un ārstēšanas pasākumus pacientiem un riska grupā esošajiem veselajiem asinsradiniekiem. Pateicoties jaunajām molekulārās bioloģijas iespējām, pārmantotā vēža aprūpe ir kļuvusi par būtisku mūsdienu onkoloģiskās ārstēšanas sastāvdaļu.

Līdz šim pētījumi pārmantotā endometrija vēža gadījumā veikti dažādos ģeogrāfiskos reģionos un aptvertas dažādas etniskās grupas, kā rezultātā novērotas klīniskas un molekulāro īpatnību atšķirības. Tāpēc ir ļoti būtiski arī Latvijā veikt pētījumu, lai analizētu pārmantotā endometrija vēža klīniskās un molekulārās īpatnības. Pētījumu rezultāti ir ļoti svarīgi, lai izstrādātu Latvijas apstākļiem visatbilstošākās diagnostikas un aprūpes rekomendācijas pacientiem un riska grupā esošajiem indivīdiem. Šo rekomendāciju īstenošanai būtu nozīmīga loma onkoloģisko slimību ārstēšanas un profilakses rezultātu uzlabošanai Latvijā.

Darba mērķis

Izpētīt pārmantotā endometrija vēža klīniskās un molekulārās īpatnības Latvijā.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt sporādiskā un pārmantotā endometrija vēža klīniskās īpatnības, analizējot ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datus endometrija vēža pacientēm Latvijā.
2. Noteikt pārmantotā endometrija vēža incidenci Latvijā.
3. Noteikt predisponējošas mutācijas ģimenēs ar pārmantoto endometrija vēža klīniku un anamnēzi.
4. Noteikt *MSH2* un *MSH6* gēnu ekspresiju sporādiskā un pārmantotā endometrija vēža šūnās ar imūnhistoķīmiskām metodēm.
5. Noteikt dzīvildzi sporādiskā un pārmantotā vēža pacientu grupās.

Darba zinātniskā novitāte

Pirmo reizi Latvijā tika noteiktas pārmantotā endometrija vēža klīniskās un molekulārās īpatnības. Tika pierādīts, ka klasisko pārmantotā nepolipoza kolorektālā vēža sindroma diagnostisko kritēriju (Amsterdamas kritēriji) efektivitāte, kā arī tai piemērota pārmantotā endometrija vēža sindroma diagnostisko kritēriju efektivitāte, identificējot gan pārmantotā kolorektālā vēža sindromu, gan arī pārmantotā endometrija vēža sindromu, ir ļoti ierobežota. Tika apstiprināti pārmantotā endometrija vēža sindroma vēlīnās attīstības diagnostiskie kritēriji, kas arī pietiekoši efektīvi atklāj pārmantotā endometrija vēža diagnostiku.

Pētījuma praktiskais pielietojums

Pētījuma rezultāti apstiprināja, ka visām endometrija vēža pacientēm jāievāc rūpīga ģimenes onkoloģiskā anamnēze. Veicot ģimenes onkoloģiskās anamnēzes analīzi, jāidentificē paaugstinātā riska grupā esošās ģimenes, kas atbilst pārmantotā endometrija vēža sindroma vēlīnas attīstības kritērijiem. Šajā grupā ar endometrija vēzi slimajām ģimenes locekļēm jāpiedāvā pilnu *MLH1*, *MSH2* un *MSH6* gēnu izmeklēšana. Ģimenēs ar pierādītu *MLH1*, *MSH2* un *MSH6* gēnu mutāciju visām pacienšu veselajām asinsradniecēm jārekomendē molekulāro izmeklējumu veikšana. Visām slimajām un veselajām mutāciju nēsātājām jāveic īpaša profilaktisko pasākumu programma. Ģimenēs, kur nav pierādītas ar HEC un HNPCC sindromu saistītas mutācijas, profilaktisko pasākumu programma jāveic visām ģimenes locekļēm. Šo zināšanu īstenošana ikdienas klīniskajā praksē ievērojami veicinātu endometrija vēža agrīnu diagnostiku un ārstēšanas rezultātu uzlabošanu Latvijā.

Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes.

1. Latvijā klasisko Amsterdamas kritēriju nozīme pārmantotā endometrija vēža diagnostikā.
2. Latvijā ir sastopams potenciāli raksturīgs pārmantotā endometrija vēža sindroma gēnu mutāciju spektrs – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.
3. Ģimenēs ar HNPCC sindromu un HEC sindromu ir pārmantotā endometrija vēža raksturīgās fenotipiskās izpausmes vēža attīstībai.
4. *MSH6* gēna proteīna ekspresijas trūkums imūnhistoķīmiskā izmeklēšanā izmantojams kā atlases kritērijs, lai atklātu *MSH6* gēna konstitucionālo mutāciju nēsātājus secīgu hospitalizētu endometrija vēža pacienšu grupā Latvijā.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs rakstīts latviešu valodā. Tas sastāv no astoņām nodaļām: ievads, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskas rekomendācijas, autora publikācijas un ziņojumi, pateicības un izmantotās literatūras saraksts. Ievadā atspoguļots darba mērķis un uzdevumi, kā arī parādīta darba zinātniskā novitāte un praktiskais nozīmīgums. Kopējais darba apjoms ir 97 lappuses, to skaitā 17 tabulas un 15 attēli. Literatūras sarakstā ietverti 174 izmantoto darbu nosaukumi.

Pesonīgais ieguldījums

Promocijas darba autore veica pacientu medicīniskās dokumentācijas atlasīšanu un izpēti, Nacionālā Veselības dienesta datu analīzi. Autore ievāca, sistematizēja un analizēja pacientu onkoloģiskās anamnēzes klīniskos datus, identificēja ģimenes atbilstoši Amsterdamas kritērijiem, atlasīja pacientus ģenētiskām un imūnhistoķīmiskām analīzēm. Darba autore veica visu rezultātu analīzi un statistisko apstrādi, visu iegūto rezultātu apkopojumu promocijas darba izstrādei, rakstīja publikācijas un tēzes par darba tematiku.

Pētījuma darba bāzes

- Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā Latvijas Onkoloģijas centra Staru terapijas un ķīmijterapijas nodaļā.
- RSU Onkoloģijas institūtā Molekulārās ģenētikas laboratorijā.
- Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā Patoloģiskās anatomijas institūtā.

Promocijas darbs izstrādāts ar Valsts Pētījuma Programmas atbalstu.

Pētījuma aprobācija

Par promocijas darba tematu ir nolasīti ziņojumi 2 reizes Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas nozares zinātniskajās konferencēs un 2 reizes par pētījuma materiālu ir ziņots Rīgas Austrumu slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra zinātniskajā konferencē, kā arī onkoginekologu asociācijas sēdē. Uztāšanās 3 vietēja mēroga zinātniskajās konferencēs Latvijā ar stenda referātu un 3 starptautiska mēroga zinātniskajās konferencēs ar stenda referātu.

Publikācijas par darba tematiku

Divas (2) publikācijas iespiestas starptautiskos zinātniskos žurnālos un sešas (6) – Latvijas zinātniskos izdevumos. Tēzes publicētas četrās starptautiska mēroga konferencēs un deviņās Latvijas zinātniskajās konferencēs. Publikāciju, kongresu un konferenču tēžu saraksts atrodas darba nobeigumā.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Endometrija vēža attīstība

Daudzās valstīs, t.sk. Latvijā, endometrija vēzis ir kļuvis par visbiežāk sastopamo sieviešu dzimumorgānu sistēmas vēzi un aptuveni ceturto visbiežāk sastopamo vēža lokalizāciju vispār.

Eiropā vairāk nekā 5% no sievietēm konstatēto vēžu ir endometrija vēži. Tā kā endometrija vēža etioloģiskie faktori un izplatība ir ļoti mainīgi, ir būtiski reģistrēt šī vēža sastopamības biežumu. Dānija, Francija un Šveice ir izņēmumi, jo šajās valstīs endometrija vēža incidence samazinās sievietēm postmenopauzes periodā. Premenopauzes un postmenopauzes periodā endometrija vēža incidences samazinājums ir ticis novērots Ziemeļ- un Rietumeiropā, it sevišķi Dānijā, Zviedrijā un Lielbritānijā, kur tiek skartas secīgas paaudzes, kas dzimušas pēc 1925. gada. Šie dati ir pretstatā endometrija vēža incidences pieaugumam neatkarīgi no menopauzes vecuma dažās Dienvidēiropas un Austrumeiropas valstīs, it īpaši Slovākijā un Slovēnijā.

Saskaņā ar Amerikas Vēža biedrības datiem, 1991. gadā tika konstatēti 33 000 jauni endometrija adenokarcinomas gadījumi un 5500 letāli gadījumi no šīs saslimšanas (Boring et al., 1991), kamēr 2007. gadā tika reģistrēti 39 080 jauni gadījumi un 7400 letāli gadījumi (Jemal et al., 2007).

Pēc Korejas Centrālā vēža reģistra datiem par saslimstību ar vēzi, no 1999. līdz 2001. gadam tika konstatēti 3,11 jauni gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem. No kopumā 43 627 jauniem vēža gadījumiem sievietēm 2002. gadā 825 bija endometrija vēži, veidojot 1,9% no visiem ļaundabīgajiem audzējiem sievietēm (Korea Central Cancer Registry, 2003; Park, 2005). Endometrija vēzis ir trešais biežāk sastopamais vēzis sievietēm Zviedrijā. Dati par saslimstību ar vēzi tika iegūti no Zviedrijas Vēža reģistra par periodu no 1959. līdz 1996. gadam, ietverot vairāk nekā 20 000 endometrija vēža gadījumu (Centre for Epidemiology, 1998).

Novērot saslimstību ar endometrija vēzi ir svarīgi gan no epidemioloģiska, gan sabiedrības veselības skatupunkta. Tiek lēsts, ka endometrija vēzis kļūs par nopietnu sabiedrības veselības problēmu sievietēm premenopauzes un postmenopauzes vecumā (Bray et al., 2005).

Vidējais vecums saslimšanai ar endometrija vēzi ir 61 gads, kur lielākajai daļai sieviešu tas tiek diagnosticēts vecumā starp 50 un 60 gadiem (Centre for Epidemiology, 1998). 90% no visiem gadījumiem tiek diagnosticēti sievietēm pēc 50 gadu vecuma. Visbiežāk sastopamais histoloģiskais tips ir endometroīds. Apmēram 20% sieviešu endometrija vēzis tiek diagnosticēts pirms menopauzes, un 5% sieviešu saslimst pirms 40 gadu vecuma (Jemal et al., 2007).

Atkarībā no patoģenēzes var izdalīt divus apakštipus: klasiskais ar estrogēniem saistītais endometroīda tips un ar estrogēniem nesaistītais serozais tips.

1.1. tabula

Endometrija vēža klasifikācija

Tips I	Tips II	Pārmantots
Ar zemu diferenciācijas pakāpi	Ar augstu diferenciācijas pakāpi	Linča II HNPCC
Minimāla miometrija invāzija	Dziļa miometrija invāzija	
Rodas uz hiperplāzijas fona	Serozs vai gaiššunu	
Perimenopauzāls		
Ar estrogēniem saistītais jaunākā vecumā		
Aptaukošanās		

I tipa vēži parasti ir ar estrogēniem saistītie un ir sastopami jaunākām, bieži premenopauzes vecuma sievietēm. Šie vēži visbiežāk ir zemas pakāpes un rodas uz atipiskās hiperplāzijas fona. Proestrogēnie faktori mēdz būt vairāki: aptaukošanās, agrā menarhe, vēla menopauze, nulliparitāte un estrogēna aizvietotāja lietošana. Piemēram, tamoksifēns dzemdes audos darbojas kā estragona aizvietotājs, kas tiek saistīts arī ar hiperplāzijas un vēža attīstību (Ross and Whitehead, 1995). Slimības sākumstadijā ir novērojama patoloģiska asiņošana no maksts, un prognoze par atveseļošanos ir laba (Delegdisch and Holinka, 1987). Endometrija vēža epidemioloģija apraksta sievietes ar genotipisku un fenotipisku risku.

Kādā prospektīvā pētījumā rakstīts, ka gandrīz 70% sieviešu agrā endometrija vēža stadijā tika konstatēta aptaukošanās (Courneya et al., 2005). Nāves risks palielinājās proporcionāli ķermeņa masas indeksam (Calle et al., 2003). Sievietēm, kuru ķermeņa masas indekss bija virs 40, bija ievērojami īsāka dzīvildze un lielāks skaits ar endometrija vēzi nesaistītu nāves gadījumu salīdzinājumā ar sievietēm, kurām nebija aptaukošanās (Von Gruenigen et al., 2006). Reproductīvās, menstruālās un medicīniskā riska blakussaslimšanas var palielināt vai samazināt sievietes risku saslimt ar endometrija vēzi (Brinton et al., 1992). Pastāvīga estrogēnu eksogēnā vai endogēnā stimulācija var izmainīt normālo menstruālo ciklu. No anovulācija rodas hiperestrogenēmija un neveidojas dzeltenais ķermenis, kas ražotu progesteronu, kam ir būtiska loma endometrija pārmērīgas proliferācijas ierobežošanā. Sievietēm, kuru ķermeņa masas indekss ir virs 30, saslimšanas risks palielinās divas līdz trīs reizes (Grimes, 1995), jo īpaši postmenopauzē taukaudos notiek perifērā androstendiona konversija uz E1 (estron) un E2 (estradiols), kas kļūst par ievērojamu pastāvīgu hiperestrogenēmijas iemeslu.

Tikai estrogēnu aizvietojošā terapija menopauzes periodā tiek saistīta ar četras līdz astoņas reizes palielinātu saslimšanas risku, kurpretī kombinētā terapija ar estrogēniem un progesteronu menopauzes periodā samazina saslimšanas risku. Progestīnu saturošu preparātu lietošana reproductīvajā periodā samazina saslimšanas risku vēlākā dzīves periodā par aptuveni 5% (Grimes, 1995).

Pretēji neauglībai, kas saistīta ar olvadu faktoriem, ar anovulāciju un progesterona nepietiekamību saistītā neauglība palielina saslimšanas risku.

Kā viens no riska faktoriem endometrija vēža veidošanās procesā ir atzīmējams policikliskais olnīcu sindroms (PCO), kas ir viena no biežākajām endokrinopātijām sievietēm – 5–10 % sievietēm reproductīvajā vecumā. Policikliskā olnīcu sindroma izpausmes formas menstruāla disfunkcija ar anovulāciju un pastāvīgu hiperestrogenēmiju, hiperandrogenēmija, neauglība, aptaukošanās un insulīna rezistence. Vēlīnās izpausmes formās ir kardiovaskulāras saslimšanas, 2.tipa cukura diabēts un endometrija vēzis (Shaffee et al., 2013).

Tamoksifēna lietošana krūts vēža ķīmijprevencijas pasākumiem palielināja endometrija vēža risku gandrīz trīs reizes. Lielākā daļa tamoksifēna izraisīto vēžu bija saistīta ar endometrija histoloģiju, zemu diferenciācijas pakāpi un stadiju. Tomēr ir

tikuši atrasti arī augstas pakāpes audzēji un sarkomas, kas saistīti ar tamoksifēnu (Magriples et al., 1993).

Daudzos gadījumos endometrija adenokarcinoma veidojas uz atipiskās hiperplāzijas vai endometrija intraepitēlija neoplāzijas fona kombinācijā ar hiperestrogenēmiju.

II tipa endometrija vēzim galvenokārt raksturīgi audzēji ar augstu diferenciācijas pakāpi. Tam ir seroza vai gaiššūnu histoloģija. Salīdzinājumā ar I tipa vēzi II tipa vēzis ir sastopams vecākām sievietēm. Sievietēm ar II tipa vēzi epidemioloģiskais profils nav skaidrs. Apmēram 10% gadījumu ir II tipa vēzis (Sorosky, 2008).

II tipa endometrija vēzis ir sastopams pacientēm bez nosakāma hiperestrogēnisma. Šīm pacientēm ir sastopama attīstītāka slimības forma daudzus gadus pēc menopauzes iestāšanās. Tādas prekursorpatoloģijas kā hiperplāzija netiek saistītas ar šo endometrija vēža veidu, kas rodas no atrofiska endometrija (Bandera and Boyd, 1997). Prognoze ir sliktāka nekā pacientēm ar I tipa ar estrogēnu saistīto slimību (Delegdisch and Holinka, 1987).

Slimības un citi blakusfaktori, kas ir saistīti ar endometrija vēža risku, ir aptaukošanās, žultspūšļa slimības, diabēts, paaugstināts asinsspiediens, neauglība un fizisko aktivitāšu trūkums (Kumar et al., 1997; Olson et al., 1997; Moradi et al., 1998; Shoff and Newcomb, 1998).

Multiparitāte un diabēts tiek saistīti ar divas līdz trīs reizes palielinātu saslimšanas risku, kurpretī paaugstināts asinsspiediens tiek saistīts ar aptaukošanos un diabētu, pats par sevi neesot neatkarīgs riska faktors.

Literatūrā ir aprakstīts, ka 5% endometrija vēža pacienšu, kurām endometrija vēzis tiek diagnosticēts pirms 55 gadu vecuma, iepriekš ģimenes vēsturē jau ir bijuši reģistrēti vēža gadījumi (Gruber and Thompson, 1996). Epidemioloģiskie pētījumi parāda saistību starp endometrija vēzi un kolorektālo vēzi (Suomi et al., 1995; Gruber and Thompson, 1996). Parasti šo pacientu ģenealoģija parāda pārmantotā nepolipozā kolorektālā vēža sindroma klātesamību, kur kolorektālais vēzis ir visbiežāk sastopamais vēzis ģimenē, un endometrija vēzis ir otra biežāk sastopamā vēža forma 29–40% sieviešu ģimenē (Hakala et al., 1991; Watson and Lynch, 1993). Saistību starp endometrija vēzi un pārmantoto nepolipozo kolorektālo vēzi sauc arī par ģimenes vēža sindromu (*cancer family syndrome*). Mazākā skaitā ģimeņu endometrija vēzis ir

visbiežāk sastopamais vēzis, liecinot tieši par endometrija vēža iedzimtību (Boltenberg et al., 1990; Sandles et al., 1992; Lynch et al., 1994). Arī ģenētiska nosliece uz aptaukošanos var palielināt endometrija vēža risku.

1913. gads ir vēsturiski svarīgs izpratnei par endometrija vēža ģenētisko raksturu. Šajā gadā Mičiganas Universitātes patologs Alfreds Vortins (Alfred Warthin) aprakstīja paaugstinātu kuņģa un dzemdes vēžu biežumu savas šuvējas ģimenē, kas vēlāk mira no endometrija vēža (Warthin, 1913). Nākamos 60 gadus Vortins, Hauzers (Hauser), Vellers (Weller) un Linčs (Lynch) ar līdzautoriem sistemātiski pētīja „vēža ģimenes G” ģealoģiju, kuru bija sācis pētīt Vortins (Hauser and Weller, 1936; Lynch and Krush, 1971). 1966. gadā Linčs ar līdzautoriem atklāja vairākas līdzīgas ģimenes un aprakstīja vēža iedzimtības sindromu, ietverot kolorektālo, kuņģa un endometrija vēžu agregāciju, kas tika nosaukta par ģimenes vēža sindromu (Lynch et al., 1966). Linčs apgalvoja, ka atsevišķu vēžu attīstība var tikt sekmēta noteiktu ģenētisko faktoru pārmantotības rezultātā. Šo sindromu sauc arī par pārmantoto nepolipozo kolorektālo vēzi. Patlaban nav noskaidrots, vai pastāv grupa endometrija vēža pacienšu, kurām izveidojas endometrija vēzis ģenētiskas noslieces rezultātā, t.i., tiek mantoti mutēti gēni. Šobrīd ir maz ticams, ka endometrija vēzim pastāv konkrētas lokalizācijas iedzimta forma. Tā vietā šķiet, ka endometrija vēži, kas saistīti ar ģenētiskām nosliecēm, noris HNPCC sindroma ietvaros. Ar molekulārajiem pētījumiem ir izdevies identificēt četrus gēnus, kas mutāciju rezultātā sekmē HNPCC attīstību (Risinger et al., 1993; Burks et al., 1994; Liu et al., 1995). 1984. gadā Bolends (Boland) un Tronekls (Tronacle) piedāvāja lietot terminus „Linča sindroms I” un „Linča sindroms II”, runājot par konkrētas lokalizācijas pārmantotajiem vēžiem (Boland and Tronacle, 1984). Laikā no 1991. gada līdz 1997. gadam tika izstrādāti Amsterdamas kritēriji, klīniski definējot HNPCC sindromu, lokalizāciju, audzēja nomācošo gēnu klonēšanu, kuri ir iesaistīti DNS labošanā un ir atbildīgi par HNPCC (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*), audzēju, kas saistīti ar kļūdainu DNS labošanu, molekulāro pazīmju raksturojumu ģenētiskā un bioķīmiskā līmenī un mikrosatelītu nestabilitāti (MSI) (Peltomaki, 2003; Lynch and de la Chapelle, 2004; Lynch and Lynch, 2004).

Termins „HNPCC” mūsdienās ir biežāk lietots par vēsturiskajiem terminiem „ģimenes vēža sindroms” un „Linča sindroms”. Vairākus gadus daudzi vēža ģenētikas speciālisti ir uzskatījuši HNPCC par vienīgo iedzimto noslieci uz endometrija vēzi, it sevišķi, ja tiek runāts par augstas penetrances autosomālu dominantu alēli. Dati liecina,

ka endometrija vēzis ir visbiežāk sastopamais nekolorektālais vēzis HNPCC grupā, kur saslimšanas risks mutāciju nēsātājām sievietēm ir no 40% līdz 60% (Vasen et al., 1996; Dunlop et al., 1997; Aarnio et al., 1999).

1999. gadā sākotnējie Amsterdamas kritēriji tika pārveidoti, lai starp diagnostiskajiem kritērijiem ietvertu endometrija vēzi (Vasen et al., 1999). Tomēr ir vairāki pētījumi, kas norāda uz endometrija vēzi kā iedzimtu konkrētu lokalizāciju (Lynch et al., 1966).

1.2. Ģenētiskie pamati

Lielākajā daļā dzīvo organismu ģenētiskā informācija tiek glabāta dezoksiribonukleīnskābes molekulā jeb DNS. DNS tiek veidots un glabājas dzīvo šūnu kodolā. DNS nosaukums radies no ogļhidrātu dezoksiribozes molekulas, kas ir DNS pamatā, taču DNS ir svarīga savas unikālās struktūras dēļ. DNS satur četru dažādu nukleotīdu bāzes: adenīna (A), citozīna (C), guanīna (G) un timīna (T).

Šie nukleotīdi piesaistās dezoksiribonukleīnskābei turpmāk aprakstītajā veidā. DNS ir īpaša, jo katra tās molekula sastāv no diviem pavedieniem. DNS molekulu nukleotīdu bāzes veido komplementārus pārus, t.i., nukleotīdi veido ūdeņraža saites ar citu nukleotīdu bāzi DNS pavedienā, kas ir pretēja sākotnējai. Šī saišu veidošanās ir stingri noteikta – adenīns vienmēr piesaistās timīnam un otrādi, bet guanīns vienmēr piesaistās citozīnam un otrādi. Tādējādi izveidojas divpavedienu DNS.

Votsona (Watson), Krika (Crick), Vilkinsa (Wilkins) un Frenklina (Franklin) pētījumi liecina, ka DNS molekula ir ne tikai divpavedienu, bet ka abi pavedieni vijas viens ap otru, izveidojot spirāli. Citiem vārdiem, DNS molekulas struktūra ir dubultspirāle (Watson and Crick, 1953).

DNS dubultspirāles molekulai piemīt unikāla īpašība pašreplīcēties. Kad organismam ir nepieciešams vairāk DNS, piemēram, vairošanās vai augšanas dēļ, ūdeņraža saites starp nukleotīdu bāzēm atdalās, un tiek izveidoti jauni komplementāru bāzu pāri, tādējādi radot divas jaunas, identiskas, dubultspirāles DNS molekulas (Carpī, 2003).

DNS dažkārt replicējas kļūdaini. Tādas kļūdas jeb mutācijas kā nukleotīdu aizvietošana, delēcija un insercija ietekmē vienu vai vairākus nukleotīdus molekulā un rada izmaiņas arī proteīnu sintēzē. Piemēram, kāda svarīga audu proteīna sintēze var tikt nomākta; tā vietā var tikt producēti citi derīgi vai nederīgi proteīni. DNS replicēšanās

klūdas un to rezultātā izmainīta ģenētiskā materiāla ražošana ir vienas no bioloģiskās evolūcijas virzītājiem.

1.2.1. Mutācijas, dīglšūnu mutācijas, somatiskās mutācijas definīcija un to sekas

Par mutāciju sauc jebkuru izmaiņu kāda organisma ģenētiskā materiāla jeb DNS struktūrā vai daudzumā. Atkarībā no mutācijas veida tā var būt nekaitīga pārmaiņa kodonu sekvencē vai arī izraisīt nāvi dažādu komplikāciju dēļ, piemēram, hromosomālo mutāciju gadījumā.

Kodona nomaiņas mutācija rodas, vienu DNS bāzi aizvietojot ar citu, tādējādi aizvietojot vienu aminoskābi polipeptīdā ar citu. Šī veida mutācija var ietekmēt proteīnu struktūru un funkcionalitāti.

Stop-kodonu veidojošā mutācija DNS bāzē aptur matricē RNS (mRNS) translāciju, tādējādi priekšlaicīgi pātraucot polipeptīdu ķēdi un radot proteīna produktu, kas ir nepilnīgs un parasti nefunkcionāls. Stop-kodonu veidojošā mutācija pārveido aminoskābju veidojošu kodonu par stop-kodonu, kas signalizē translācijas pātraukšanu. mRNS pastāv trīs stop-kodoni: UAG, UAA un UGA. Parasti viens no tiem atrodas dabīgi katra polipeptīda beigās.

Nolasīšanas nobīdes mutācijas izraisa to, ka kodoni pēc mutācijas kodē citas aminoskābes. Stop-kodons sākotnējā sekvencē netiks nolasīts, bet tas var parādīties vai nu ātrāk vai vēlāk, nekā paredzēts. Tāpēc izveidotais proteīns var būt vai nu pārāk īss, vai pārāk garš un, visticamāk, nefunkcionāls.

Splaisaita mutācija ir ģenētiska mutācija, kas pievieno vai izdzēš nukleotīdus tajā reģionā, kur notiek introna saspiešana, kamēr prekursor-mRNS nobriest. Splaisaita mutācijas var izraisīt vairākas ģenētiskas slimības.

Dīglšūnu mutācija ir iedzimta pārmaiņa DNS, kas notika dīglšūnā vienas šūnas stadijā. Šī veida mutācijām ir svarīga loma ģenētisko slimību attīstībā. Arī vēzis var saturēt dīglšūnu mutāciju komponentes, kas nozīmē, ka šīs mutācijas notiek dīglšūnās. Dīglšūnu mutācijas var notikt pirmoreiz vai arī tikt mantotas no vecāku dīglšūnām. Kā piemēru dīglšūnu mutācijām, kas saistītas ar vēzi, var minēt mutācijas, kas noris vēža ģenētisko faktoru gēnos, palielinot cilvēka risku saslimt ar vēzi. Cilvēkiem, kuriem ir dīglšūnu mutācijas ar noslieci uz vēzi, ir mutēta alēle katrā šūnā. Tādējādi palielinās risks, ka papildus ģenētiskais kaitējums jebkurā šūnā var sekmēt audzēja veidošanos.

Tāpēc tiek uzskatīts, ka cilvēkiem ar dīglšūnu mutācijām vēža ģenētisko faktoru gēnos vēži attīstās agrākā vecumā un vairākās lokalizācijās.

Somatiskā mutācija noris somatiskajās šūnās. Somatiskās mutācijas var identificēt, analizējot ģenētisko materiālu potenciālajā mutācijas šūnā un salīdzinot to ar jebkuru šūnu citur ķermenī; DNS sastāvs abās šūnās būs atšķirīgs. Ja somatiskā mutācija notiek antenatālajā periodā, tad visas šūnas, kas radušās no šīs somatiskās šūnas, būs mutācijas nēsātājas. Pēc dzimšanas somatiskā mutācija var izraisīt vēzi, ja šūnas augšanas regulējošie mehānismi ir bojāti, izraisot nekontrolētu šūnu vairošanos. Somatiskās mutācijas nevar pārmantot, jo tām nav saistības ar dīglšūnām.

1.2.2. Dibinātāja efekts

Dibinātāja efekts ir īpašs ģenētiskās novirzes gadījums, kas notiek, kad maza populācijas grupa atdalās no sākotnējās populācijas un nodibina jaunu. Jaunajai kopienai var būt mazāka ģenētiskā dažādība, kas gadu gaitā un inbrīdinga ceļā noved pie pakāpeniskas ģenētiskās dažādības samazināšanās, padarot šo kopienu ievainojamāku un palielinot varbūtību izmirt.

Kad jauna kopiena ir maza, tās dibinātāji var ievērojami ietekmēt populācijas ģenētisko materiālu tālā nākotnē. Cilvēkiem ir raksturīgs lēns reproducēšanās ātrums, tāpēc populācija paliktu neliela vairākas paaudzes, palielinot varbūtību nodot līdzīgu ģenētisko materiālu no paaudzes paaudzē, kamēr populācija sasniegtu noteiktu lielumu. Alēles, kas bija reti sastopamas sākotnējā populācijā, var jaunajā kopienā pilnībā izzust vai arī iegūt vēl lielāku izplatību relatīvi pret sākotnējo populāciju. Jaunajai kopienai var būt lielāks recesīvo alēļu biežums, t.sk. recesīvi homozigotisko.

Sērījveida dibinātāja efekts ir ticis novērots, kad populācijas migrē lielus attālumus. Parasti šādā gadījumā samērā ātru pārvietošanos nomaina apmešanās periodi. Katrā migrācijā iesaistītās populācijas pārnēsā tikai daļu ģenētiskās dažādības no iepriekšējām migrācijām. Tādējādi ģenētiskā dažādība palielinās kopā ar ģeogrāfisko attālumu, jo ir mazāka varbūtība, ka pārošanās notiks starp indivīdiem, kas dzīvo tālu viens no otra (Ramachandran et al., 2005).

1.2.3. Gēni, kas saistīti ar vēža predispozīciju

„Vēzis” ir vispārīgais apzīmējums slimību grupai, kurā nekontrolēti notiek kāda orgāna audu augšana. Parasti ķermeņa šūnām ir noteikts mūža ilgums, kura laikā tās aug, vairojas un mirst. Pieaugušajiem šūnas dalās un aizvieto pašas sevi tikai bojājumu vai šūnu miršanas gadījumā. Ja tiek zaudēta kontrole pār šūnu dalīšanos, tad šūnas dalās biežāk, nekā nepieciešams. Liekā šūnu masa veido audzēju. Cilvēka ķermenis veido jaunas šūnas, lai palīdzētu augšanai un aizvietotu bojātās vai mirušās šūnas. Jaunās šūnas tiek veidotas replicējoties, kur DNS vecajās šūnās tiek nokopēts un sadalīts starp divām jaunajām šūnām. Ja pirms, pēc vai replikācijas laikā DNS tiek bojāts, ķermenis var to izlabot maksimāli tuvu nepieciešamajam stāvoklim. Šūnā attīstās vēzis DNS bojājumu dēļ. Parasti DNS bojājumu gadījumā ķermenis spēj to salabot vai arī šūna pašiznīcinās. Vēža šūnās bojātais DNS vai nu netiek labots vispār, vai arī tiek izlabots nepareizi. Ja neizlabota kļūda notiek gēnā, kas atbild par šūnas dalīšanos un augšanu, tad šūna var pastāvīgi turpināt pašreplīcēties, radot vēzi. Cilvēki var pārmantot gēnu no kāda no vecākiem, kas šādi ir ticis bojāts, palielinot risku saslimt ar vēzi.

Predispozīcijas gēni ir gēni, kuros pārmaiņa vai mutācija DNS sekvencē palielina risku saslimt ar kādu slimību relatīvi pret kādu, kam šādu pārmaiņu nav. Svarīgi pieminēt, ka predispozīcijas gēni negarantē saslimšanu, bet tikai palielina risku saslimt. Tas ir tāpēc, ka arī citi gēni un vide ietekmē daudzu slimību attīstību.

Augstas penetrances dīgļšūnu mutācijas (biežums, ar kuru vēža fenotips izpaužas dīgļšūnu mutācijas nēsātājos) rada pārmantotos vēžus. Autosomāli dominantā pārmantošanas veida augstā penetrance izraisa vairākus vēža gadījumus pirmās un otrās pakāpes radniekiem, parasti agrīnā vecumā. Šādas mutācijas ir identificētas vēža ģimenēs, izmantojot saistību analīzi un pozicionālo klonēšanu, un ir plaši pētītas gan genotipiski, gan fenotipiski.

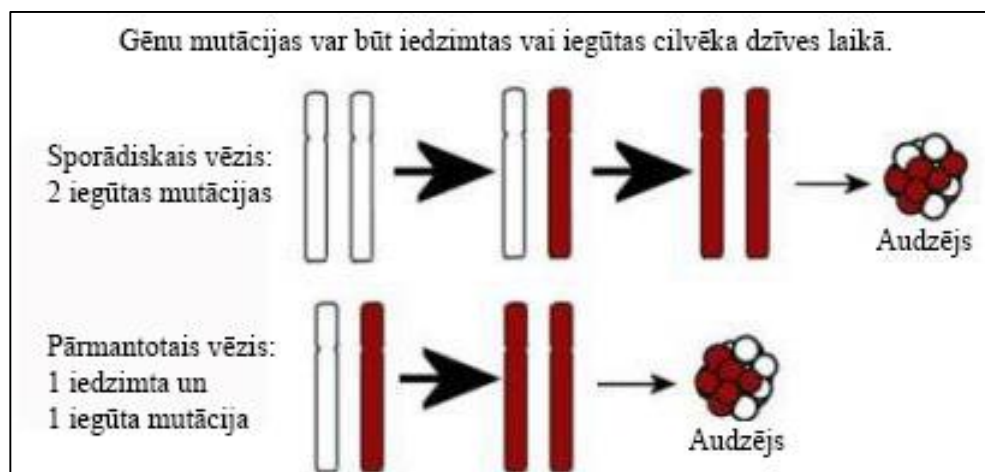
Pēc Knudsona, iedzimta vēža predispozīcija ir iespējama gandrīz visu veidu vēžiem (Knudson, 2002). DNS bojājumi ir daudzveidīgi un var rasties dažādu DNS vielmaiņas traucējumu gadījumā. Lai tiktu galā ar DNS bojājumiem, visām šūnām ir raksturīgas pretreakcijas DNS labošanai un šūnas cikla apturēšanai (Zhou and Elledge, 2000; Norbury and Hickson, 2001). Mutācijas DNS labošanas gēnos bieži destabilizē genomu un palielina mutāciju biežumu citās hromosomu vietās. Dīgļšūnu mutācijas gēnos, kas atbild par DNS labošanu, var veicināt daudzu slimību izpausmi. Konkrētāk, genoma stabilitātes nodrošināšana ir svarīga izsargāšanās no vēža, lai saglabātu

darbojošos protoonkogēnus un audzēju supresorgēnus. Genoma stabilitāti nodrošina mehānismi, kas ar augstu precizitāti novērš bez redzama iemesla radušos DNS bojājumus. Daudzu DNS vielmaiņas procesu kopīga pazīme ir DNS komplimentāro saišu sadalīšana ar DNS enzīma helikāzes palīdzību (Lohman and Bjornson, 1996; Villani et al., 2000).

1.2.4. Knudsona hipotēze

1971.gadā Alfreds Knudsons (Alfred Knudson) publicēja hipotēzi, sauktu arī par divu trāpījumu hipotēzi, kas izskaidroja attiecību starp pārmantotajiem un nepārmantotajiem vēžiem. Knudsons ieteica arī pārmantotā vēža penetrances mehānismu un paredzēja audzēju supresorgēnu eksistenci. Knudsons pētīja ar retinoblastomu slimus bērnus, atzīmējot atšķirības starp pacientiem, kuru audzējs bija pārmantots, no tiem, kuriem šķietami nebija pārmantotības. Retinoblastomas attīstībai nepieciešama abu gēna kopiju neaktivēšanās vai zaudēšana (Knudson, 1971).

Knudsona hipotēze ir bijusi ļoti svarīga audzēju patoģenēzē autosomāli dominantiem audzēju predispozīcijas sindromiem, bet jaunākie pētījumi liecina, ka dažiem no šādiem audzējiem nav nepieciešama otrā mutācija vai arī jābūt vairāk nekā divām mutācijām (Tucker and Friedman, 2002). Pēc Knudsona modeļa, ar izmainīta gēna pārmantošanu nepietiek, lai gadījumu sauktu par divu trāpījumu hipotēzei atbilstošu (skat. 1.1. attēlu).



1.1. att. Vēža attīstības modelis (Demmer, 2005)

1.2.5. DNS kļūdu labošana

Ja DNS bojājumi netiek laboti, tad tie var radīt mutācijas somatiskajās vai dīgļšūnās, kas var izmainīt šūnas fenotipu un izraisīt disfunkciju un saslimšanu. Lai to novērstu un saglabātu genoma veselumu, pastāv vairāki mehānismi, ar kuru palīdzību šūnas var salabot DNS bojājumus un tādējādi novērst mutācijas. Viens no šādiem mehānismiem ir DNS nepareizi sapārotu nukleotīdu labošana (MMR). MMR labo DNS kļūdas, kas radušās DNS replikācijas laikā, šādā veidā novēršot mutāciju atkārtēšanos šūnu dalīšanās procesā (Modrich and Lahue, 1996; Kolodner and Marsischky, 1999; Kunkel and Erie, 2005). Tā kā MMR samazina ar replikāciju saistītās kļūdas, traucējumi MMR sistēmā palielina spontāno mutāciju biežumu (Tiraby and Fox, 1973). MMR deaktivēšanās cilvēku šūnās tiek saistīta ar pārmantotajiem un sporādiskajiem vēžiem, un MMR ir nepieciešams šūnas cikla apturēšanai un/vai ieprogrammētajai šūnas nāvei kā pretreakcijai uz dažāda veida DNS bojājumiem (Li, 1999; Stojic et al., 2004). Tāpēc MMR ir nozīmīgs DNS reaģēšanā pret bojājumiem, iznīcinot smagi bojātas šūnas un kavējot gan mutaģenēzi īstermiņā, gan tumorogēni ilgtermiņā (Li, 2008).

Mikrosatelītu mutācijām ir svarīga loma DNS kļūdas labot nespējīgo audzēju tumorogēnēzē, kas veido 15% no visiem kolorektālajiem, endometrija un citu vēžu veidiem. Bojāto mikrosatelītu sekvenču izplatības un funkcionalitātes sistemātiska analīze ir palīdzējusi atklāt svarīgus posmus tumorogēnēzes veidošanās procesā. Zināšanas par mikrosatelītu mutāciju bioloģisko nozīmi šajos gēnos var potenciāli palīdzēt attīstīt modificētus diagnostikas, prevencijas un ārstēšanas klīniskos jēdzienus vēžiem ar nestabiliem mikrosatelītiem (Woerner et al., 2006).

1.2.6. Mikrosatelītu nestabilitāte

Mikrosatelīti ir atkārtotas DNS sekvences. Taču šūnās ar mutācijām DNS labotājgēnos dažās no šīm sekvencēm uzkrājas kļūdas, un tās kļūst garākas vai īsākas. Mikrosatelītu nestabilitāte (MSI) ir pārāk garu vai pārāk īsu mikrosatelītu parādīšanās indivīda DNS. To raksturo bojāta DNS kļūda tā labošanas procesā dēļ. DNS daļas, ko sauc par mikrosatelītiem un kas sastāv no sekvences ar atkārtotām vienībām 1–6 bāzu pāru garumā, kļūst nestabilas un var saīsināties vai pagarināties. Mikrosatelīti ir zināmi arī kā vienkāršu sekvenču atkārtojumi.

Dīgļšūnas mutācija kādā no MMR gēniem norāda uz autosomāli dominātu ģenētisku defektu lielākajā daļā HNPCC pacientiem (Marra and Boland., 1995; Saletti et al., 2001). Otra mutācija, kas radusies audzēja šūnās HNPCC pacientiem, noved pie konkrētā MMR gēna bialēliskas deaktivēšanās. Tāpēc mikrosatelītu DNS audzējā replicējas nepareizi. Ir noteikti Betesdas (*Bethesda*) kritēriji, lai precīzāk identificētu šo sindromu (Henson et al., 1995). Tomēr MSI pozitīvu audzēju atrašana ir izrādījusies esam vislabākais veids dīgļšūnu mutāciju paredzēšanai (Liu et al., 1999). Lai gan MSI norāda uz dīgļšūnu defektu HNPCC pacientos, MSI ir atrodams arī 15–20% sporādisko kolorektālo vēžu gadījumā, kur šis atradums norāda uz vispārīgu genoma nestabilitātes nestabilitāti (Goel et al., 2003).

Ceļā no parastas šūnas līdz vēža vai metastātiskai šūnai ir iesaistīti vairāki gēni. Viens no vairāku soļu karcinogēnēzes priekšnosacījumiem ir vairāku neatkarīgu gēnu ģenētiska un/vai epiģenētiska pārveidošana.

Progresam karcinoģenēzes molekulāro pamatu saprašanā būs liela nozīme onkoginekloģijā. Sīkāka informācija par endometrija karcinoģenēzi vēl nav iegūta, bet pēdējo gadu laikā ir noskaidroti vairāki svarīgi aspekti. DNS labotājgēnu noskaidrošana, kas atbild par HNPCC un Linča II sindromiem, bija svarīgs atklājums, kas nākotnē var palīdzēt cilvēkiem šajās ģimenēs. Ir noskaidroti vairāki soļi sporādiskajā endometrija karcinoģenēzē, un tagad ir iespējams izveidot iespējamo vairāku soļu karcinoģenēzes procesu. Viens vienīgs un bieži notiekošs ģenētisks gadījums endometrija vēzim vēl nav ticis reģistrēts, bet ir aprakstītas vairākas ģenētiskas pārmaiņas, piemēram, p53 mutācija, Ki-vas mutācija, heterozigotātes zaudēšana vairākās gēnu atrašanās vietās hromosomās un tādu onkogēnu kā c-myc un c-neu amplifikācija vai pārekspresija. Pastāv iespēja, ka nākotnē tiks atklātas šobrīd nezināmas un biežāk sastopamas ģenētiskās pārmaiņas.

24

sūtīti pozitīvi vairošanās signāli. Tumorsupresorgēni bloķē šūnu neoplastisko augšanu, kuru ierosinājuši nezināmi mehānismi, tāpēc tumorsupresorgēni jādeaktivizē vai tiem jāpazūd vēža šūnās (Boyd and Barrett, 1990). Lielākajā daļā cilvēku audzēju bieži tiek ietekmēti vairāki tumorsupresorgēni, kas norāda, ka ļaundabīga augšana ir atkarīga no vairākiem negatīvās kontroles līmeņiem (Callahan and Campbell, 1989; Weston et al., 1989; Fearon and Vogelstein, 1990). Neoplastiskajā augšanā iesaistīto gēnu daudzums pilnībā nav zināms. Lielākajai daļai kolorektālo vēžu ir trīs vai vairāk pārveidojošos gēnu un tiek lēsts, ka vēžiem, kas sastopami pieaugušiem cilvēkiem, var būt pat 10 un vairāk mutāciju (Vogelstein et al., 1988; Vogelstein et al., 1989; Boyd and Barrett, 1990). Šie dati nav pretrunā ar vairāktrāpījumu modeļiem, kas radīti, balstoties uz to, ka konkrētu vēžu saslimstība eksponenciāli palielinās no piektās līdz septītajai vecuma pakāpei (Gruber and Thompson, 1996). Tāpēc vairāku soļu karcinoģenēzes analīze molekulārajā līmenī norāda, ka audzēja attīstība ir daudz sarežģītāka nekā salīdzinoši vienkāršais divu pakāpju (*promotion and initiation*) vai trīs pakāpju (*initiation, promotion, and progression*) karcinoģenēzes modelis. Fogelstaina (Vogelstein) un Fīrona (Fearon) aprakstītais modelis kolorektālajiem vēžiem 1.1. attēlā parāda, ka pēc iniciēto šūnu veicināšanas vai klonālas augšanas jānotiek vairākām ģenētiskām pārmaiņām (Vogelstein et al., 1988; Vogelstein et al., 1989). Pastāv trīs mehānismi, ar kuriem ķīmiskas vielas var ietekmēt vairāku soļu karcinoģenēzes procesu. Tās var izraisīt pārmantojamas pārmaiņas vienā vai vairākos svarīgos gēnos vairāku soļu procesā ar vienu vai divu mehānismu līdzdalību. Šīm pārmantotajām izmaiņām var būt gan ģenētisks, gan epiģenētisks pamats. Lai gan ķīmisko vielu ietekme uz izmaiņām ģenētiskajos mehānismos ir plaši pētīta, maz zināms par ķīmisko vielu ietekmi uz vairāku soļu karcinoģenēzi, kas palielina spontānu, iedzimto ģenētisku pārmaiņu varbūtību.

1.2.8. Sporādiskais endometrija vēzis

Endometrija vēzis ir visbiežāk sastopamais dzimumorgānu vēzis sievietēm pasaulē, kuram katru gadu tiek atklāti 150 000 jauni gadījumi (Okuda et al., 2010). Aptuveni 95% endometrija vēžu ir sporādiski, bet atlikušie 5% ir pārmantoti (Boks et al., 2002).

Endometrija vēzis bieži tiek diagnosticēts agrā stadijā, jo viens no tā simptomiem ir netipiska vaginālā asiņošana. Pašlaik tiek atzīts endometrija

tumoroģenēzes duālistiskais modelis, dēvēts par I tipa un II tipa, kas balstīts uz Bokmena (Bokhman) 1983. gadā izstrādātās klasifikācijas sistēmas. (Bokhman, 1983). Sporādiskā endometrija vēža risku palielina vairāki faktori: sievišķo hormonu balansa izmaiņas ķermenī (slimība vai stāvoklis, kas palielina estrogēnu, bet ne progesterona daudzumu), vairāku gadu periodā, kura laikā noris menstruācijas, nekad nav bijusi grūtniecība, lielāks vecums (vecākām sievietēm, kurām ir iestājusies menopauze), hormonu terapija krūts vēža ārstēšanai (piemēram, sievietes ar krūts vēzi, kas lietojušas hormonu terapijas līdzekli tamoksifēnu).

1.2.9. Pārmantotais endometrija vēzis

Pārmantotā endometrija vēža definīcija: endometrija vēža attīstība tiek saistīta ar dīgļšūnu mutācijām, kuras bērni var pārmantot no saviem vecākiem. Aptuveni 2% līdz 5% endometrija vēžu var rasties iedzimtu apstākļu dēļ (Meyer, 2009).

Pastāv divu veidu iedzimtie endometrija vēži:

- endometrija vēža predispozīcija;
- Linča sindroms, kas kopā saista endometrija vēža, kolorektālā vēža un olnīcu vēža risku (Couturier, 1999).

Tikai endometrija vēža sakopojums vienas ģimenes ietvaros tiek saukts par ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzi (Ollikainen et al., 2005). Gandrīz 5% no endometrija vēžiem sievietēm no 20 līdz 54 gadu vecumam var tikt saistīti ar endometrija vēža ģimenes vēsturi (Gruber and Thompson, 1996).

Linča sindroms, kuru sauc arī par HNPCC, tiek saistīts ar kolorektālajiem un endometrija vēžiem. Sievietes var mantot mutāciju no saviem vecākiem, tapēc, ja sievietes ģimenes vēsturē ir sastopami vairāki endometrija vai kolorektālie vēži (it īpaši radiniekiem, kas saslimuši, esot jaunāki par 50 gadiem), tad būtu vērts pārbaudīt mutāciju esamību. Vislielākais risks tiek saistīts ar pirmās pakāpes radiniekiem (Suomi et al., 1995).

1.2.10. Ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzis

Vēsture

Novērojumi, ka A asins grupas endometrija vēža pacientes ir pārāk plaši pārstāvētas, bija starp pirmajiem ģenētiskajiem rādītājiem vai endometrija vēža iedzimtības faktoriem (Bergsjö and Kolstad, 1962). Jaunāki pētījumi ir norādījuši uz palielinātu endometrija vēža un kolorektālā vēža relatīvo risku endometrija vēža pacienšu radniekiem (Schildkraut et al., 1989; Gruber and Thompson, 1996). Grubers (Gruber) un autori savā pētījumā secināja, ka endometrija vēzis ģimenes vēsturē ir neatkarīgs riska faktors endometrija vēzim pašam ar sevi un ka 5% no visiem endometrija vēžiem var tikt saistīti ar konkrētas lokalizācijas endometrija vēža sindromu. Patologa Alfreda Vortina vēsturiskie atklājumi par endometrija vēža ģenētisko raksturu sīkāk apskatīti darba ievadā.

1992. gadā Sendlss (Sandles) ar līdzautoriem veica ģimenes koku analīzi ģimenēs ar endometrija vēzi. Tika atklāts, ka pastāvēja ģimenes, kurās endometrija vēzis bija ticis diagnosticēts vismaz vienam probanda pirmās pakāpes radniekam, no kuriem nevienam nebija kolorektālā vai olnīcu vēža. No šiem datiem Sendlss secināja, ka pastāv vismaz divas iedzimta endometrija vēža formas. Pirmā forma tiek pārmantota saskaņā ar Linča II tipa ģimenes vēža sindromu vai HNPCC, kamēr otrā forma ir iedzimts konkrētas lokalizācijas endometrija vēzis, kas ir atšķirīgs no Linča II tipa sindroma (Sandles et al., 1992).

Klīniskā epidemioloģija

Endometrija vēža risks dzīves laikā ir 0,9% Lielbritānijā un 2,6% ASV ar vidējo iestāšanās vecumu 68 gadi (Drake et al., 2003).

Etioloģija

Vairākus gadus HNPCC tika uzskatīts par vienīgo iedzimto predispozīciju uz endometrija vēzi vismaz tādā gadījumā, ja runa ir par autosomāli dominantās alēles augstu penetranci. Pieejamā literatūra liecina, ka endometrija vēzis ir visbiežāk sastopamais ar zarnām nesaistītais vēzis HNPCC ietvaros, kur risks dzīves laikā ir robežās no 40% līdz 60% sievietēm mutāciju nēsātājam, ko izraisa dīgļšūnu mutācija vienā no DNS MMR gēniem (Vasen et al., 1996; Dunlop et al., 1997; Aarnio et al., 1999; Prat et al., 2007). Tā 1999. gadā sākotnējie Amsterdamas kritēriji tika pārveidoti, lai endometrija vēzis būtu starp diagnostiskajiem kritērijiem (Vasen et al., 1999).

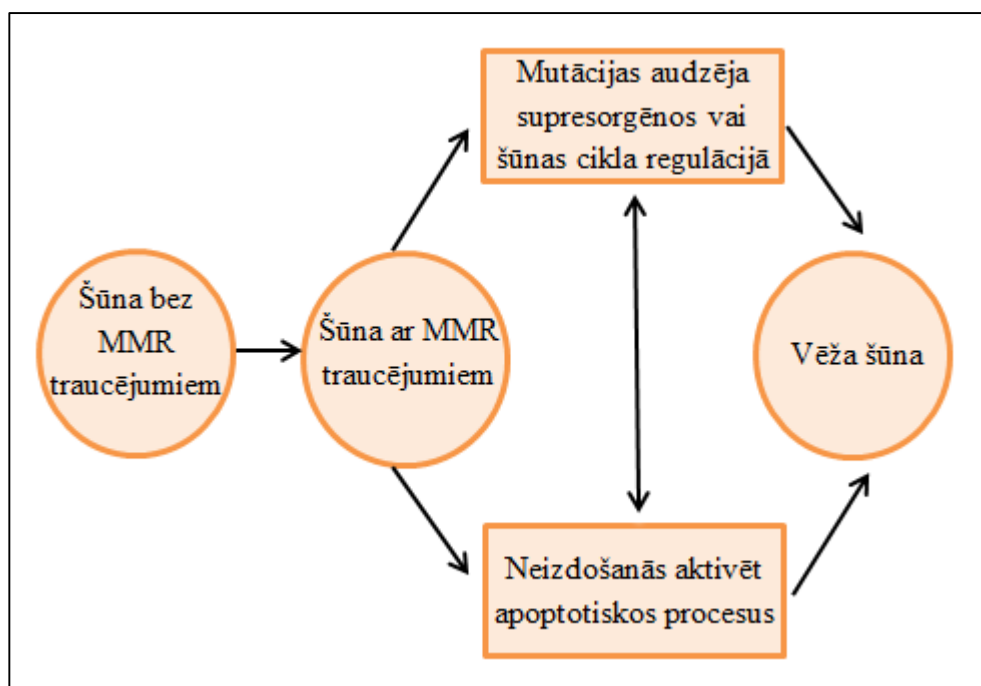
Vairāki pētījumi norāda uz pārmantojamu konkrētas lokalizācijas endometrija vēža formu (Lynch et al., 1966; Boltenberg et al., 1990; Sandles et al., 1992; Lynch et al., 1994). DNS MMR dīglšūnu gēnu mutāciju biežums neatlasītiem endometrija vēža pacientiem tiek novērtēts starp 1,8% un 2,1%, kas ir līdzīgi HNPCC biežumam kolorektālā vēža gadījumā. Pacientiem ar endometrija vēzi HNPCC populācijā ir iedzimta dīglšūnu mutācija *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* vai *PMS2* gēna alēlē (*first hit*), bet endometrija vēzis attīstās tikai pēc delēcijas vai mutācijas kontralaterālajā *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* vai *PMS2* gēna alēlē (*second hit*) endometrija šūnās. Kad abi trāpījumi ir notikuši, traucētā MMR funkcija *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* vai *PMS2* gēnā izraisa mikrosatelītu nestabilitāti un pēc tam audzēja attīstību (Matias-guiu et al., 2001; Prat et al., 2007; Llobet et al., 2009). Pretēji kolorektālajam vēzim, kas saistīts ar HNPCC un kuram bieži sastopamas *MLH1* un *MSH2* mutācijas, endometrija vēžiem ir lielāka *MSH2* un *MSH6* mutāciju varbūtība (Hecht et al., 2006; Catusus et al., 2009; Westin et al., 2009). Sievietēm ar HNPCC, kas ir *MSH2* un *MSH6* mutāciju nēsātājas, ir lielāks risks vispirms saslimt ar endometrija, nevis kolorektālo vēzi (Karamurzin and Rutgers, 2009). MSI ir ticis atklāts 75% endometrija vēžu, kas saistīti ar HNPCC. Sievietēm ar iedzimtu noslieci uz endometrija neoplāziju slimība attīstās 10 gadus agrāk nekā vispārējā populācijā (Prat et al., 2007). Endometrija vēža pacientēm, kas jaunākas par 50 gadiem, ir 18% līdz 23% HNPCC sindroma incidence. Papildus endometrija vēzim, kas radies no HNPCC, atsevišķās ģimenēs ir tikai endometrija vēža gadījumi bez kolorektālā vai citiem vēžiem. Šī grupa tika nosaukta par ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzi (Liu, 2007). Proteīnu ekspresijas zudums notiek šķietami bieži gan *MLH1*, gan *MSH2* endometrija hiperplāzijas gadījumos. Tāpat mutācijas rezultātā radusies *PTEN* gēna inaktivācija, kas tiek uzskatīta par agrīnu notikumu audzēja attīstībā, arī ir šķietami iesaistīta tumoroģenēzē, jo tā notiek apmēram 90% I tipa vēža gadījumos (Lax, 2004). Patlaban nav datu, kas varētu apstiprināt vai noliegt, ka prognoze sievietēm ar HNPCC saistītiem endometrija vēžiem ir labāka vai sliktāka nekā sievietēm ar sporādiskajiem vēžiem (Karamurzin and Rutgers, 2009; Meyer et al., 2009).

Patoģenēze

Traucējumi MMR sekmē vēža veidošanos divos veidos. Endometrija vēžiem ar nepilnīgu MMR, audzēja supresorgēni, kas satur kodēšanas sekvenču atkārtojumus, piemēram, *PTEN* gēns, var radīt mutācijas, kas beigās noved pie vēža izveidošanās

(Gurin et al., 1999; Cohn et al., 2000; Vassileva et al., 2004). Izņemot *PTEN*, kam sastopamas mutācijas apmēram 85% pārmantoto endometrija vēžu, mutācijas audzēju supresoros un šūnas cikla regulatorproteīnos MSI pozitīvos endometrija vēžos nav bieži sastopama (Vassileva et al., 2002, Zhou et al., 2002). Alternatīvs mehānisms tam, kā DNS labošanas funkciju zaudēšana sekmē tumorogēnēzi, ir apoptotisko procesu neaktivēšanās šūnās ar nepilnīgu MMR, lai arī pastāv plašs DNS bojājums. Šūnu līniju pētījumi norāda uz MMR proteīnu lomu šūnas nāves gadījumā (Fishel, 2001; Taylor and Mutch, 2006). Apmēram 5% visu endometrija vēžu rodas iedzimta vēža ietvaros (Suomi et al., 1995). No iedzimtajiem endometrija vēžiem 0,5–1,4% ir saistīti ar HNPCC (Chadwick et al., 2001; Banno et al., 2004). HNPCC ir vislabāk izprastais iedzimtā endometrijas vēža sindroms. Endometrija vēzis ir visbiežāk sastopamais ar zarnu traktu nesaistītais vēzis HNPCC ietvaros ar augstu saslimšanas risku, proti, robežās no 40% līdz 60% (Vasen et al., 1990; Mecklin and Jarvinen, 1991; Aarnio et al., 1995; Aarnio et al., 1999). Lai gan lielākā daļa dīgļšūnu mutāciju HNPCC ģimenēs ir *MLH1* un *MSH2* gēnos, ģimenēs, kurās ir dīgļšūnu mutāciju nēsātāji *MSH6* gēnā, ir šķietams endometrija vēžu pārsvars neatkarīgi no stingru klīnisko kritēriju izpildes (Wijnen et al., 1999; Liu et al., 1996; Miyaki et al., 1997).

1.2. attēlā redzami divi mehānismi, kā DNS nepareizi sapārotu nukleotīdu labošanas trūkums sekmē vēža izveidošanos. MMR zudums rada kodona nomaiņas vai insercijas/delēcijas mutāciju uzkrāšanos tumorsupresorgēnos vai šūnas cikla regulācijā (augšējais gadījums 1.2. attēlā). Šūnās ar MMR traucējumiem nenoris apoptotiskie procesi (apakšējais gadījums 1.2. attēlā). Gan augšējam, gan apakšējam ceļam, visticamāk, ir kopīgs sakars, ko norāda divpusējā bultiņa 1.2. attēlā, taču precīzi mehānismi nav zināmi.



1.2. att. Divi mehānismi, kā DNS labošanas trūkums sekmē vēža rašanos

Klīniskās īpašības

Lielākā daļa endometrija vēžu ir sporādiski, bet aptuveni 5% gadījumi ir tikusi konstatēta iedzimta ģenētiska nosliece, bet sievietes risks saslimt ar endometrija vēzi trīskāršojas, ja ir saslimusi pirmās pakāpes radiniece (Sandles et al., 1992; Gruber and Thompson, 1996; Sandles, 1998). Pēc bioloģiskajām un klīniskajām īpašībām izšķir divus sporādiska endometrija vēža tumorogēnēzes tipus. Apmēram 80% ir I tipa, ieskaitot tos ar endometrija histoloģiju, un lielākoties zemas diferenciācijas pakāpes. Šim tipam raksturīga saslimšana vecumā no 20 līdz 54 gadiem, ar estrogēniem saistīto norises ceļu un labvēlīgus iznākumus. II tipa audzēji sastāda apmēram 10–20% sporādisko gadījumu. Tiem ir neendometrija histoloģija (parasti papildāri seroza vai gaiššūnu no endometrija polipiem vai pirmsvēža bojājumiem, kas attīstās endometrija atrofijā) un vēlāks vecums (5–10 gadus vēlāk nekā I tipa audzējiem). Šim tipam atbilst ar estrogēniem nesaistītais norises ceļš, kā arī agresīva norise un slikta prognoze (Lax, 2004; Lax, 2007; Ryan et al., 2005).

Pagaidām pārmantotā endometrija vēža ģenētiskais raksturojums ir slikti izprasts. Endometrija vēža sakopojums ģimenē ir visbiežāk sastopamais ārpuszarnu ļaundabīgais audzējs HNPCC ietvaros, kas ir vairāku orgānu vēža sindroms ar traucētu MMR (Miyaki et al., 1997; Peltomaki and Vasen, 1997; Lynch and de la Chapelle,

1999; Ollikainen et al., 2005). Šī endometrija vēža grupa ir saistīta ar I tipa audzējiem, jo tie notiek jaunākā vecumā un pēc histoloģijas ir gļotaini vai endometrija tipa, bet to norises ceļu vada dīgļšūnu mutācijas, kas tāpēc ir atšķirīgs (Parc et al., 2000; Liu, 2007). Papildus endometrija vēzim, kas radies no HNPCC, atsevišķās ģimenēs ir tikai endometrija vēža gadījumi bez kolorektālā vai citiem vēžiem. Šī grupa tika nosaukta ar ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzi (Sandles, 1998). MMR inaktivācijai šķietami nepiemīt galvenā loma šo audzēju tumoroģenēzē, kas norāda uz citu, pagaidām nezināmu etioloģiju ģimenes konkrētas lokalizācijas endometrija vēzim (Ollikainen et al., 2005; Samuelson et al., 2009).

Ģenētiskā uzņēmība ir raksturīga pacientiem, kuriem endometrija vēzis attīstās agrīnā vecumā (zem 60 gadiem), kuriem ir sinhroni vai metasinhroni ļaundabīgi audzēji vai kuru audzējiem ir MSI bez *MLH1* epiģenētiskās apklusināšanas (Gruber and Thompson, 1996; Suomi et al., 1995; Millar et al., 1999; Whelan et al., 2002). Sievietēm, kuras pilnībā neizpilda HNPCC klīniskos kritērijus, bet kurām ir agrs slimības iestāšanās vecums (zem 60 gadiem), ir šķietami paaugstināts vēžu sakopojums ģimenē. Liela mēroga telefona aptaujā tika aptaujātas 455 sievietes ar agru iestāšanās vecuma (20–54 gadi) endometrija vēzi un salīdzinātas ar vairāk nekā 3000 atbilstoša vecuma kontrolēm. Krusteniskā attiecība endometrija vēža pirmās pakāpes radniecēm bija 2,8 (95% CI: 1,9–4,2%), bet kolorektālajam vēzim tajā pašā ģimenē – 1,9 (95% CI: 1,1–3,3%) (Gruber and Thompson, 1996). Pacienti ar diviem primāriem vēžiem – endometrija un kolorektālo – ir vēl viena pārmantotā vēža riska apakšgrupa. Pētījumā, kurā piedalījās 40 cita ar citu nesaistītas sievietes ar kolorektālo un endometrija vēzi, 7 pacientēm bija *MLH1* vai *MSH2* mutācijas, bet 6 no šīm 7 pacientēm ģimenes vēsture norādīja uz saistību ar HNPCC. Kolorektālā vēža relatīvais risks pirmās pakāpes radniekiem pacientiem, kuri bija dīgļšūnu mutāciju nēsātāji *MLH1* vai *MSH2* gēnos, bija 8,1% (95% CI: 3,5–15,9%), bet endometrija vēža relatīvais risks – 23,8% (95% CI: 6,4–61,0%). Pirmās pakāpes radniecēm pacientēm ar diviem primārajiem vēžiem bez *MLH1* vai *MSH2* bojājumiem arī bija paaugstināts kolorektālā vēža vai endometrija vēža risks ar relatīvo risku attiecīgi 2,8% (95% CI: 1,7–4,5%) un 5,4% (95% CI: 2,0%–11,7%) (Milar et al., 1999). Endometrija vēzim ir lielāka *MSH2* un *MSH6* mutāciju varbūtība (Garg and Soslow, 2009). Sievietēm ar HNPCC, kas ir *MSH2* un *MSH6* mutāciju nēsātājas, ir lielāks risks vispirms saslimt ar endometrija, nevis kolorektālo vēzi (Karamurzin and Rutgers, 2009).

Diagnostika

Pirmais ģenētiskais indikators ir detalizēta ģimenes vēsture. Dažām ģimenēm ir augsts tieši endometrija vēža risks. Šīm ģimenēm ir citādi ģenētiskie traucējumi nekā HNPCC, kuri tiek šobrīd pētīti. Linčs un viņa kolēģi izcēla potenciālās problēmas, kas saistītas ar Linča sindroma noteikšanu, balstoties uz ģimenes vēsturi vien, un apkopoja diagnostisko kritēriju vēsturi, kā arī norādes molekulāri diagnostiskam darbam (Lynch et al., 1966). Nedaudz literatūrā rakstīts par iespējamu endometrija vēža konkrētas lokalizācijas formu, kā arī sniegti konkrēti kritēriji, kas var būt klīniski noderīgi pārmantotā endometrija vēža diagnosticēšanā. Tāpēc Amsterdamas I un jaunāki Amsterdamas II kritēriji, kā arī Betesdas norādes ir noderīgas HNPCC diagnosticēšanā un var tikt izmantotas pārmantotā endometrija vēža gadījumā. Kritērijus skatīt zemāk.

Amsterdamas kritēriji (1991):

1. Trīs vai vairāk radnieku, no kuriem divi ir pirmās pakāpes radnieki trešajam ar apstiprinātu kolorektālo vēzi;
2. Vēzis, kas konstatēts divās vai vairāk paaudzēs;
3. Viens vai vairāki vēži diagnosticēti pirms 50 gadu vecuma;
4. Neskaitot ģimenes adenomatozo polipozi.

Betesdas norādes (1997):

1. Cilvēki, kuri atbilst Amsterdamas kritērijiem;
2. Cilvēki ar diviem ar HNPCC saistītiem vēžiem (sinchroniem/metahroniem kolorektālajiem vēžiem vai ārpus zarnas vēžiem);
3. Cilvēki ar kolorektālo vēzi un pirmās pakāpes radnieku, kam
 - a) Kolorektālais vēzis diagnosticēts pirms 45 gadu vecuma vai
 - b) Ar HNPCC saistīts ne zarnu vēzis diagnosticēts pirms 45 gadu vecuma vai
 - c) Kolorektāla adenoma diagnosticēta pirms 40 gadu vecuma
4. Cilvēki ar kolorektālo vēzi vai endometrija vēzi, kas diagnosticēts pirms 45 gadu vecuma;
5. Cilvēki ar proksimālu kolorektālo vēzi bez diferenciācijas pakāpes vai histopatoloģiju diagnosticētu pirms 45 gadu vecuma;
6. Cilvēki ar gredzenveida šūnu kolorektālo vēzi vai endometrija vēzi, kas diagnosticēts pirms 45 gadu vecuma;

7. Cilvēki ar kolorektālo adenomu, kas diagnosticēts pirms 40 gadu vecuma (Rodriguez-Biggas et al., 1997).

Amsterdamas kritēriji II (1999): Visam no zemāk rakstītā jāpiepildās, lai ģimene atbilstu HNPCC diagnozei:

1. Vismaz trīs radinieki ar HNPCC saistītu vēzi (resnās zarnas, endometrija, tievās zarnas, urīnvada vai nieres blādiņas, bet neieskaitot kuņģa, olnīcu, smadzeņu, urīnpūšļa vai ādas);
2. Viens saslimušais ir pirmās pakāpes radnieks pārējiem diviem;
3. Tiek ietekmētas vismaz divas secīgas paaudzes;
4. Vismaz viens cilvēks tiek diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma;
5. Ģimenes adenomatozā polipoze nav ņemta vērā;
6. Audzējus ir apstiprinājusi patoloģiska pārbaude.

Tomēr, neatkarīgi no šo kritēriju derīguma HEC vai HNPCC diagnozes noteikšanā, klīniskajā praksē ir situācijas, kad ģimene var nezināt par savu stāvokli, kā tas parasti notiek ļoti mazās ģimenēs. Papildu faktori, kas var traucēt HEC vai HNPCC sindroma diagnosticēšanā pacienta ģimenē un ģimenes vēstures interpretēšanā, ir šādi:

- a) nepareiza paternitāte;
- b) citāda ģimenes vēsture;
- c) samazināta kaitīgās mutācijas penetrance kādam nozīmīgam cilvēkam, piemēram, kādam no pacienta vecākiem;
- d) pazaudēti vai iznīcināti medicīniskie un patoloģiskie dokumenti;
- e) slikta sadarbība;
- f) situācija, kad cilvēks, no kura varētu iegūt ģenētiska rakstura informāciju, ir ticis adoptēts;
- g) viena vai vairāku nozīmīgu ģimenes locekļu agrīna nāve ar vēzi nesaistītu iemeslu dēļ.

Tādējādi daudzas no derīgajām diagnostiskajām pazīmēm var netikt konstatētas. Tāpēc, ņemot vērā šos ierobežojumus, vēža fenotips vienam ģimenes loceklim, it īpaši smagos gadījumos, kā secināts turpmāk aprakstītajā pētījumā, var darīt zināmu HEC vai HNPCC diagnozi. Ģenētiskās pārbaudes ietekmē visos riskam pakļautos ģimenes locekļus, kas detalizēti tiek apspriests ar pacientu. Piekrišana tiek dota asins parauga

paņemšanas brīdī, lai iegūtu atļauju izmantot molekulāros rezultātus visu ģimenes locekļu labā.

Pārbaudes

Visu eksonu sekvenēšana bieži tiek uzskatīta par vislabāko metodi mutāciju noteikšanai, lai apstiprinātu HEC diagnozi. Tomēr šī metode ir laikietilpīga un dārga. No pieejamām metodēm denaturējošā augstas veiktspējas šķidrā hromatogrāfija un eksonu pa eksonam (*exon by exon*) DNS sekvenēšana, ja mutācija ir identificēta, ir visjutīgākā un rentablākā metode dīgļšūnu mutāciju noteikšanai HNPCC, analīzei izmantojot genoma DNS.

Tā kā šī vēl joprojām ir dārga pārbaude, ir ļoti svarīgi iepriekš izvēlēties cilvēkus, kas ir ar HEC saistītu mutāciju nēsātāji. Divas vispopulārākās metodes ir MSI tests un gēnu proteīnu ekspresijas noteikšana ar imūnhistoķīmisko metodi. Vairāki autori ir norādījuši, ka apmēram 25% endometrija vēžu ir audzēji ar mikrosatelītu nestabilitāti.

Lu un līdzautoru pētījumā atrodamas idejas tam, kuras metodes varētu būt piemērotas, lai šķirotu pacientes ar iespējamu Linča sindromu, kas saistīts ar endometrija vēzi. Gan MSI testēšanā, gan imūnhistoķīmiskajā novērtējumā MMR proteīni parādīja salīdzināmu jutību un specifiskumu MMR mutāciju noteikšanā. Šie rezultāti ir līdzīgi vairākiem citiem pētījumiem, kuros secināts, ka četru MMR proteīnu (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* un *PMS2*) imūnhistoķīmiskā analīze ir efektīva metode, lai identificētu mikrosatelītu nestabilu endometrija vēzi (Hampel et al., 2006; Lu et al., 2007; Modica et al., 2007). Lu et al. pētījums sniedz svarīgu informāciju ar Linča sindromu saistītu audzēju idetificēšanā. Lai gan lielākā daļa endometrija vēža pacienšu tiek izārstētas, gan pacientei, gan citiem viņas radniekiem pastāv risks saslimt ar citiem potenciāli dzīvību apdraudošiem vēžiem, no kuriem tomēr ir iespējams izvairīties (Kauff, 2007).

Tiek lēsts, ka vismaz 1.8% endometrija vēžu ir saistīti ar HNPCC. Taču nozīme var būt arī zemas penetrances poliformismiem kombinācijā ar vides faktoriem (Hampel, 2006).

Ārstēšana

Vidējais vecums pacientei, kurai diagnosticēts endometrija vēzis, kas saistīts ar HNPCC sindromu, ir 48 gadi (Lynch et al., 1998). Atsevišķām HNPCC sindroma

ģimenēm ir šķietami proporcionāli lielāks endometrija vēža gadījumu skaits. Analizējot 34 HNPCC sindroma ģimenes, Vasen et al. atklāja, ka 19 no tām bija saistītas ar *MLH1* vai *MSH2* mutācijām. Risks saslimt ar kolorektālo vēzi dzīves laikā ģimenēm, kas ir *MLH1* mutāciju nēsātāji, bija vienāds ar ģimenēm, kas ir *MSH6* mutāciju nēsātāji, proti, 80%. Tomēr tendencei, ka endometrija vēža incidence ir augstāka *MSH2* mutāciju nēsātājiem (61%) nekā *MLH1* mutāciju nēsātājiem (42%), pētījumā netika sasniegta statistiskā nozīmība (Vasen et al., 1996). Šobrīd pieejamās metodes endometrija vēža noteikšanai ir nepietiekami jutīgas un pārāk nespecifiskas, lai tās varētu izmantot vispārējās populācijas skrīningam. Taču populācijās ar augstiem ģenētiskajiem riska faktoriem šai slimībai, cilvēkus var izvēlēties pēc ciltskoka analīzes, ģenētiskās saiknes pētījumiem un DNS sekvenču testēšanas pēc īpašiem parametriem. Šādos gadījumos ieteicami skrīnings un novērošana.

Daži autori agrāk ir ieteikuši lietot kombinēto estrogēna-progestīna pretapaugļošanās līdzekli mazās devās sievietēm no pārmantotā krūts-olnīcu vēža un HNPCC sindroma ģimenēm pirms plāniem par ieņemšanu un starp grūtniecībām, jo vairāki pētījumi ir ziņojuši par to iedarbīgumu pret endometrija un olnīcu vēzi ar atsevišķām norādēm, ka tas var attiekties uz sievietēm no ģimenēm ar endometrija un olnīcu vēzi, kā arī vispārējo populāciju (Hankinson et al., 1992; Rosenberg et al., 1994; Vessey and Painter, 1995).

Profilaktiskā ķirurģija

Konsultatīvo kabinetu klienti vairāk saprot ģenētisko nozīmi un meklē informāciju, kā arī iespējas veikt skrīningu vai ģenētiskās pārbaudes. Riska konsultācijas ir svarīga ģenētisko konsultāciju procesa sastāvdaļa, kas palīdz pacientiem saprast savu personīgo risku un tāpēc pielāgoties medicīniskajai, psiholoģiskajai un ģimenes nozīmei saistībā ar slimību, kā arī iedrošināt pacientu pieņemt informētus lēmumus. Informācija par vēža risku stiprina pārliecību par novērošanas vai iejaukšanās nepieciešamību, kā arī par izvēlēšanos starp dažādām kontroles programmām un profilaktiskajām procedūrām.

Preventīvo procedūru efektivitāte ir jānovērtē kopā ar informāciju par ieguvumiem un trūkumiem, kas saistīti ar pārbaudēm, praktisku informāciju par pozitīvu vai negatīvu pārbaudi rezultātu un risku pārzināšanu. Jāmodrošina arī informācija par pieejamām atbalsta grupām (Rantanen et al., 2008). Ģimenes vēsture vai ģenētiskie faktori var ietekmēt cilvēka risku saslimt ar vēzi. Sievietēm, kas vecākas

par 35 gadiem, var tikt piedāvāta risku samazinoša ķirurģiska iejaukšanās, kas sastāv no profilaktiskās histerektomijas un bilaterālās salpingo-ooforektomijas.

Daži autori ir ziņojuši par retrospektīvu analīzi sievietei ar iepriekšzināmām dīgļšūnu mutācijām, kas saistītas ar Linča sindromu (Schmeler and Lu, 2008). 61 dalībniecei tika veikta profilaktiskā histerektomija, un iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar vairāk nekā 200 atbilstošām kontrolēm ar līdzīgām mutācijām, kurām nebija preventīvās ķirurģiskās operācijas. Endometrija vēzis laika gaitā tika konstatēts 33% gadījumos kontrolu grupā, bet 0 gadījumos profilaktiskās ķirurģijas grupā.

Džersijas Krasta Universitātes Medicīnas centra riska programma piedāvā vēža riska novērtējumu cilvēkiem, kuriem var būt paaugstināts risks saslimt ar dažādu veidu vēžiem. Kad paciente zina par savu potenciālo vēža risku, viņa var pieņemt informētus lēmumus par prevenciju, vēža agrīnu diagnostiku un pieejamiem ārstēšanas veidiem (JSUMC, 2013). Amerikāņu pētnieki ir ziņojuši par retrospektīvu pētījumu, kurā piedalījās 315 sievietes, no kurām visas bija mutāciju nēsātājas, bet 61 bija bijusi profilaktiska ķirurģiska operācija. Visu sieviešu veselības stāvoklim tika sekots nākamajos 10 gados. Sievietēm, kam bija tikusi veikta profilaktiska ķirurģiska operācija, endometrija vai olnīcu vēzis neattīstījās, bet 33% sieviešu, kurām nebija tikusi veikta operācija, attīstījās endometrija vēzis, kamēr 5,5% attīstījās olnīcu vēzis (Schmeler et al., 2006).

2006. gadā multi-institucionālā, atbilstīgā gadījumu kontroles pētījumā tika noskaidrots, ka histerektomija un bilaterālā salpingo-ooforektomija ir efektīvs primārās prevencijas veids sievietēm ar HNPCC sindromu. Balstoties uz šiem novērojumiem, ķirurģija kā primārais prevencijas veids paaugstināta riska sievietēm ar noteiktiem dīgļšūnu bojājumiem vai ar Linča sindromu saistītiem ļaundabīgiem audzējiem var ievērojami ierobežot endometrija vēža attīstību.

Endometrisko saslimšanu ārstēšana pacientiem ar HEC un HNPCC

Endometrija vēža ārstēšanas pamatā ir ķirurģiskā terapija, t.sk. pilnīga histerektomija, palikušo piedēkļa struktūru izoperēšana un pareiza ķirurģisko stadiju noteikšana pacientēm, kas pakļautas ārpusdzemdes saslimšanu riskam. Pēdējo 10 gadu laikā ir krietni pieaugusi interese par endometrija vēzi un pētījumi jomās, kā staru terapija, hormonterapija, ķīmijterapija, limfadenektomija, ģenētiska nosliece uz slimību un mazāk sastopamu histotipu ietekme, ir uzlabojuši izpratni par to, kā samazināt

saslimšanas risku un kā vislabāk izmantot pieejamās ķirurģiskās un neķirurģiskās ārstēšanas metodes.

Pēdējo 40 gadu laikā operatīvā terapija ir palikusi salīdzinoši nemainīga, galvenokārt paļaujoties uz ķirurģiskām ārstēšanās metodēm. Dzīvildze ir ļoti atkarīga no ķirurģiskās stadijas, kuru nosaka pēc 1988. gadā pieņemtās FIGO klasifikācijas sistēmas. Primārās ārstēšanas metodes pamatā ir histerektomija. Ķirurģiskas stadijas uzstādīšana dod iespēju visprecīzāk noteikt un novērtēt apslēptu ārpusdzemdes ļaundabīgu audzēju visām sievietēm, kuru slimība šķiet klīniski saistīta ar dzemdi.

Balstoties uz šiem novērojumiem, ķirurģija kā primārais prevencijas veids paaugstināta riska sievietēm ar noteiktiem dīgļšūnu bojājumiem vai ar Linča sindromu saistītiem ļaundabīgiem audzējiem var ievērojami ierobežot endometrija vēža attīstību.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pacientu vispārīgs raksturojums

Prospektīva pētījuma laikā no 2006. gada janvāra līdz 2009. gada aprīlim Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā Latvijas Onkoloģijas centrā, kas ir lielākā onkoloģiskā slimnīca Latvijā, kopumā apsekotas 704 secīgi hospitalizētas pacientes ar pirmreizēju diagnozi endometrija vēzis. Visas 704 pacientes tika iekļautas pārmantotā endometrija vēža klīnisko un molekulāro īpatnību pētījumā, kura laikā tika iegūta ģimenes onkoloģiskā anamnēze. Pēc Latvijas Vēža reģistra datiem katru gadu Latvijā pirmreizēji diagnosticēts endometrija vēzis vidēji ir 380 gadījumos, no kuriem 280–300 pacientes ārstējas Latvijas Onkoloģijas centrā. Gadījumi tika uzskatīti par secīgiem, ja vismaz 70% no pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu endometrija vēzi tika iekļautas pētījumā no konkrētās slimnīcas noteiktā laika periodā. Par galvenajiem iekļaušanas kritērijiem kalpoja slimnieču rakstiska piekrišana dalībai pētījumā. Pētījuma dalībniecēm tika paņemti asins paraugi molekulārai izmeklēšanai un pēcoperācijas audu paraugi imūnhistoķīmisko un ģenētisko izmeklējumu veikšanai. Detalizēta informācija par slimības gaitu, tās morfoloģiskām īpatnībām un citi nepieciešamie rādītāji iegūti no slimības vēsturēm, ambulatorajām kartēm un Latvijas Veselības ekonomikas centra.

Visām slimniecēm diagnoze verificēta histoloģiski, dzemdes dobuma frakcionētās proves abrāzijas materiālā, kā arī pēcoperācijas materiāla histoloģiskajā izmeklēšanā. Diagnozes kods C-54. Diagnoze uzstādīta, izmantojot FIGO klasifikāciju.

Pacientes, kuras piedalās pētījumā par ģimenes onkoloģiskās saslimstības datu analīzi, aptver visas vecuma grupas bez vecuma ierobežojuma.

Visas pacientes ārstējās Latvijas Onkoloģijas centra staru terapijas klīnikā, kurā saņēma terapiju: postoperatīvu staru terapiju vai staru terapiju kā vienīgo ārstēšanas metodi, ja operatīva terapija bija kontrindicēta blakus saslimšanu dēļ.

2.2. Izmeklēšanas metodes

2.2.1. Ģimenes slimības vēstures analīze

Pētījuma metodika ir apstiprināta Rīgas Stradiņa universitātes ētikas komitejā.

Visām pacientēm tika iegūta standartizēta ģimenes onkoloģiskā anamnēze (skat. 2.1. tabulu). Pētījuma dalībniecēm bija jāatbild uz šādiem jautājumiem:

1. Vai kādam no jūsu radiniekiem (mātei, tēvam, vecvecākiem, brāļiem, māsām, bērniem, mazbērniem, onkuļiem, tantēm) ir bijuši ļaundabīgi audzēji?
2. Kāda ir bijusi audzēju lokalizācija no minētās radnieku grupas?
3. Kādā vecumā audzējs konstatēts?

Ja bija nepieciešams, tad tika uzdoti papildus jautājumi par slimajiem ģimenes locekļiem, par pielietotajām ārstēšanas metodēm (piem., operācija, staru vai ķīmijterapija) un citi jautājumi, lai precizētu audzēja diagnozi un lokalizāciju.

Ģimenes onkoloģiskā anamnēze tika analizēta, izmantojot gan starptautiski atzītus, gan modificētus pārmantotā vēža diagnostiskos kritērijus (skat. 2.1. tabulu).

2.1. tabula

Pārmantotā endometija vēža diagnostiskie kritēriji

Nr.	Pārmantotais sindroms	Diagnostiskie kritēriji
1.	Definitīvs pārmantotais endometrija vēzis (HEC s.s.)	Vismaz 3 pirmās pakāpes asinsradniecēm endometrija vēzis, vismaz viens vēža gadījums diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma
2.	Vēlīnas attīstības pārmantotais endometrija vēzis (HEC l.o.)	Trīs pirmās pakāpes radnieces ar endometrija vēzi jebkurā vecumā
3.	Definitīvs nepolipozais kolorektālais vēzis (HNPCC)	Amsterdams I kritēriji: 1) vismaz 3 asinsradniekiem kolorektālais vēzis, vismaz vienam jābūt pirmās pakāpes radniekam pārējiem diviem; 2) kolorektālais vēzis vismaz 2 sekojošās paaudzēs; 3) vismaz 1 vēža gadījums diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma; 4) jāizslēdz ģimenes adenomatozā polipoze; 5) audzējiem jābūt histoloģiski apstiprinātiem
4.	Vēlīnas attīstības pārmantotais kolorektālais vēzis (HNPCC l.o.)	Amsterdams kritēriji II vēlīnas attīstības: 1) vismaz 3 asinsradniekiem ar HNPCC sindromu saistīts vēzis (kolorektālais, endometrija, tievo zarnu, nieru blādiņas, uretera); vismaz vienam jābūt pirmās pakāpes radniekam pārējām diviem; 2) vēzis vismaz 2 sekojošās paaudzēs; 3) vismaz 1 vēža gadījums diagnosticēts pirms 50 gadu vecuma; 4) jāizslēdz ģimenes adenomatozā polipoze; 5) audzējiem jābūt histoloģiski apstiprinātiem.
5.	Sporādisks vēzis	1) vienas vai divi dažādas lokalizācijas vēža gadījumi I vai II pakāpes asinsradniekiem; 2) nav neviens vēža gadījums ģimenēs

Pacientes, kuru ģimenes onkoloģiskās anamnēzes dati atbilst pārmantotā vēža diagnostiskiem kritērijiem, tālākā pētījuma gaitā apzīmēti kā pārmantotie vēži. Pacientes, kurām netika konstatēts neviens ļaundabīgā audzēja gadījums ģimenes onkoloģiskajā anamnēzē, tika klasificētas kā sporādiskie vēži. Tāpat, ja ģimenes

onkoloģiskajā anamnēzē atklāts viens vai vairāki dažādas lokalizācijas vēža gadījumi asinsradiniekiem, bet netika konstatēta ciltskoka atbilstība nevienam no pētījumā izmantotajiem diagnostiskajiem kritērijiem, gadījums arī tika apzīmēts kā sporādisks vēzis.

Ja ģimenes onkoloģiskajā anamnēzē tika konstatēta atbilstība pārmantotā endometrija vēža sindroma diagnostiskajiem kritērijiem, tad pacientes I pakāpes asinsradnieces tika uzaicināta uz Rīgas Stradiņa universitātes Pārmantotā vēža pētniecības centru, kur saņēma speciālista konsultāciju un rakstisku informāciju par viņas ģimenē konstatētā pārmantotā vēža sindroma klīniskajām īpatnībām, kā arī tika dotas profilaktiskās rekomendācijas.

Pēc pacienta informēšanas par pētījuma būtību un viņa rakstiskas piekrišanas, tika ņemti 6 ml perifēro venozo asiņu. Asinis tika uzglabātas +2–8 °C temperatūrā, un 7 dienu laikā tika veikta asiņu DNS izolēšana.

Asiņu paraugi paņemti visām 704 (100%) pacientēm,

109/704 (15,5%) pacientēm iegūti endometrija parafīna bloki imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai.

Endometrija vēža precīzu stadiju uzstāda tikai pēc operācijas, izvērtējot invāziju un izplatību.

2.2.2. Molekulārie izmeklējumi

MLH1, *MSH2* un *MSH6* gēnu DNS izmeklēšana tika veikta pacientēm, kuru ģimenēs konstatēti pārmantotā endometrija vēža un pārmantotā nepolipozā kolorektālā vēža sindroma diagnostiskie kritēriji. Kopumā pētījuma grupā molekulārā izmeklēšana veikta 11/19 (58%) pārmantotās grupas pacientēm, kuras atbilst tikai pārmantotā vēža diagnostiskiem kritērijiem.

2.2.3. DNS izolēšana

DNS izdalīšanai no pacientu venozajām asinīm izmantoja Qiagen FlexiGene DNA Kit atbilstoši ražotāja instrukcijai. DNA kvalitātes pārbaudi veica, izmantojot 1% agarozes gēlu ar sekojošu vizualizāciju un digitālo dokumentēšanu. Koncentrācijas mērījumiem izmantoja UV spektrofotometru Nanodrop 1000.

2.2.4. Polimerāzes ķēdes reakcija

Polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) izmantoja, lai iegūtu DNS fragmentus, ko iespējams tālāk izmantot sekvenēšanai. PĶR tika izmantoti iepriekš aprakstīti praimerī (Kolodner et al., 1994, 1995, 1999), optimizējot apstākļus (skatīt 2.2. un 2.3. tabulu).

2.2. tabula

PĶR maisījuma sastāvs 50 µl reakcijai

Sastāvdaļa	Daudzums
10x PĶR buferis	5 µl
10 mM dNTP maisījums	0.5 µl
Praimeris 1 (forward, Kolodner et al. 1994, 1995, 1999)	1 µl
Praimeris 2 (reverse Kolodner et al. 1994, 1995, 1999)	1 µl
DNS	50 ng
Taq polimerāze	1U
H ₂ O	Līdz 50 µl

2.3. tabula

PĶR apstākļi

Cikla daļa	Temperatūra	Cikla ilgums
Uzkarsēšana	95°	5 minūtes
Denaturācija*	95°	30 sekundes
Hibridizācija*	55° **	45 sekundes
Polimerizācija*	72°	40 sekundes
Amplifikācijas nobeigums	72°	3 minūtes

* Kopējais ciklu skaits – 40.

** Tika izmantotas 3 hibridizācijas temperatūras, atkarībā no praimeru kušanas temperatūras – 51°, 55°, 58°.

2.2.5. PĶR ar fluorescējošu krāsvielu

PĶR reakcijai ar Applied Biosystems Big dye v3.1. fluorescences ķīmiju izmantoja Kolodner et al. (1994, 1995, 1999) aprakstītos praimerus. PĶR (50 µl (2.4 un 2.5. tabula)) fragmentu attīrīšanai tika izmantots Qiagen MinElute 96UF PCR. Purification Kit. Attīrītajiem PĶR fragmentiem mērīja koncentrāciju ar Nanodrop 1000. Sekvenēšanai nepieciešamais PĶR fragmentu daudzums ir 7,5 ng, attīrītos paraugus atšķaidīja līdz koncentrācijai 5 ng/µl un PĶR reakcijai tika pievienots 1,5 µl sagatavotā PĶR fragmenta.

2.4. tabula

PĶR reakcijas ar fluorescējošu krāsvielu maisījums

Sastāvdaļa	Daudzums
Sekvenēšanas buferis*	4 µl
Big Dye v3.1.	2 (1,4)**
Praimeris	1 µl
PĶR produkts (koncentrācija 5 ng/ml)	1,5 µl
H ₂ O	11,5 µl

* Sekvenēšanas bufera sastāvdaļas – MgCl₂, Tris-HCl, H₂O

** BigDye v3.1. 0,5 µl, H₂O 1,5 µl.

2.5. tabula

PĶR reakcijas ar fluorescējošu krāsvielu apstākļi

Cikla daļa	Temperatūra	Cikla ilgums
Uzkarsēšana	95°	1 minūte
Denaturācija*	94°	25 sekundes
Hibridizācija*	55° **	20 sekundes
Polimerizācija*	60°	30 sekundes
Amplifikācijas nobeigums 1	72°	40 sekundes
Amplifikācijas nobeigums 2	4°	5 minūtes

* Kopējais ciklu skaits – 30

** Tika izmantotas 3 hibridizācijas temperatūras, atkarībā no praimeru kušanas temperatūras – 51°, 55°, 58°.

Pirms ievietošanas AB13130 ģenētiskajā analizatorā PĶR reakciju ar fluorescējošu krāsvielu, izmantojot nātrija acetāta/etanola metodi, izgulsnēja reakcijā palikušos piemaisījumus, kas var ietekmēt sekvenēšanas rezultātu kvalitāti.

2.2.6. Kapilāra elektroforēze

Kapilāra elektroforēzi veica ar Applied Biosystems ģenētisko analizatoru AB13130, izmantojot 36 cm kapilāru un polimēru POP7, ar standarta apstākļiem, kā ieteikts Applied Biosystems instrukcijās.

2.2.7. Sekvenču analīze

Sekvenču analīze tika veikta ar Applied Biosystems programmām Sequencing analysis un SeqScape, kas atpazīst nukleotīdus, ļauj novērtēt datu kvalitāti, veikt pirmreizējo vizuālo mutāciju novērtējumu un rāmīša nobīdes mutāciju esamību, kā arī veic sekvenču salīdzinājumu pret references sekvencēm. SeqScape programmā automātiski nosaka iespējamās SNP mutācijas un norāda uz vietām, kur notikusi rāmīša nobīdes mutācija. Iegūto datu interpretācijai izmantotas vairākas datu bāzes – NCBI

SNP, HGMD, Insight-group. Datu analīzei izmantotās references sekvenses redzamas 2.6. tabulā.

2.6. tabula

References sekvenses

Gēns	References sekvenses (mRNS)
<i>MLH1</i>	NM_000249.3
<i>MSH2</i>	NM_000251.1
<i>MSH6</i>	NM_000179.2

109/704 (15,5%) pētījuma grupā esošajos gadījumos tika veikta endometrija normālo un vēža audu paraugu imūnhistoķīmiskā izmeklēšana, lai noteiktu *MSH2* un *MSH6* gēnu ekspresija. Imūnhistoķīmisko izmeklējumu grupā tika iekļauti gadījumi, kuros slimnīcas patoloģijas nodaļā bija pieejami operācijas laikā iegūtie endometrija veselo un vēža audu paraugi.

636/704 (90,4%) gadījumos pacientēm tika veikta operatīva terapija, kuras laikā ir iegūti veselo un vēža audu preparāti. Imūnhistoķīmisko izmeklējumu grupā ir iekļauti gadījumi pēc radikāli veiktām operācijām, kas bija iekļauti pētījumā.

2.2.8. Imūnhistoķīmiskā metode

Molekulārās īpatnības tika izmeklētas imūnhistoķīmiski. Lai izmeklētu endometrija audu paraugus, tika izmantota avidīna-biotīna-peroksidāzes metode (Hsu et al., 1981; Kiernan, 1999). Audu paraugi tika sākotnēji ielikti 10% formalīnā. Pēc tam tie tika ievietoti parafīnā un no iegūtajiem blokiem tika izveidoti 4µm griezumi. Tos 60 minūtes inkubēja istabas temperatūrā 1:1000 liela atšķaidījuma truša antiserumā. Pēc tam paraugus trīsreiz skaloja fosfātu buferšķīdumā un inkubēja 60 minūtes istabas temperatūrā ar biotinilēto sekundāro antiserumu, kazas prettruša IgG, 1:40 lielā atšķaidījumā. Tālāk pagatavoja avidīna-biotīna kompleksa šķīdumu, sajaucot avidīna un biotinilēto mārrotku peroksidāzes šķīdumus. Pēc trīsreizējas griezumumu skalošanas fosfātu buferšķīdumā tos 60 minūtes istabas temperatūrā inkubēja avidīna-biotīna kompleksa šķīdumā. Tad griezumus trīsreiz skaloja fosfātu buferšķīdumā. Pēc tam tika veikta vizualizācijas reakcija, tad paraugus skaloja ar destilētu ūdeni un pretkrāsoja 3 minūtes. Paraugiem uzlika segstikliņu un tos apskatīja mikroskopā. Rezultāti: 0 – negatīvs (proteīna iztrūkums – patoloģija); 1 – vāja ekspresija; 2 – vidējas ekspresijas

(nav murācijas); 3 – intensīva ekspresija (nav murācijas); F – ekspresija ir fokāla (perēkļaina); F1 – perēkļaina vāja ekspresija – aizdomīgi uz mutāciju.

2.2.9. Statistiskās analīzes metodes

Ticamības intervāli. Datu analīzei tika sastādīti 95% Vilsona (Wilson, 1927) ticamības intervāli. Ticamības intervāli tika aprēķināti pacientu grupām, t.i., sporādiskā un pārmantotā vēža grupai un katrai pārmantotā vēža pacientu apakšgrupai. Vilsona intervālu metode tika izraudzīta, jo šos intervālus tik ļoti neietekmē kopējais pacienšu skaits grupā, atsevišķu pacienšu skaita attiecība pret kopējo grupas pacienšu skaitu, kā arī intervāls aptver tikai pozitīvas vērtības (Agresti and Coull, 1998). Tā kā pārmantotā vēža grupā bija neliels pacienšu skaits, šie apsvērumi bija būtiski.

Dzīvildzes analīze. Dzīvildze sporādiskā un pārmantotā vēža grupā tika analizēta, izmantojot GraphPad Prism 5 datorprogrammu un Kaplana-Meijera (Kaplan-Meier) metodi. P-vērtība aprēķināta, izmantojot Mantela-Koksa (Mantel-Cox) testu. Par statistiski nozīmīgu p-vērtību atzīta $p < 0,05$, kas norādītu uz lielu varbūtību, ka atšķirības dzīvildzē starp sporādiskā un pārmantotā vēža grupu nav nejaušas. Aprēķināta arī riska attiecība (*hazard ratio*) starp sporādiskā un pārmantotā vēža grupu, kas norāda, cik reižu lielāks mirstības risks piemīt pārmantotā vēža grupai, salīdzinot ar sporādiskā vēža grupu, pētījuma periodā.

Atšķirību noteikšanai starp sporādiskā un pārmantotā vēža grupu vēža aktivācijas rādītāju, saslimšanas vecuma, stadijas diagnozes uzstādīšanas brīdī un audzēja diferenciācijas pakāpēm lietots divu izlašu proporciju vienlīdzības tests bez kontinuitātes korekcijas un aprēķinātas p-vērtības programmā R. Mirušo pacienšu vidējā vecuma salīdzināšanai starp sporādiskā un pārmantotā vēža grupu lietots Manna-Vitneja U (Mann-Whitney U) tests.

3. REZULTĀTI

3.1. Klīniskās īpatnības

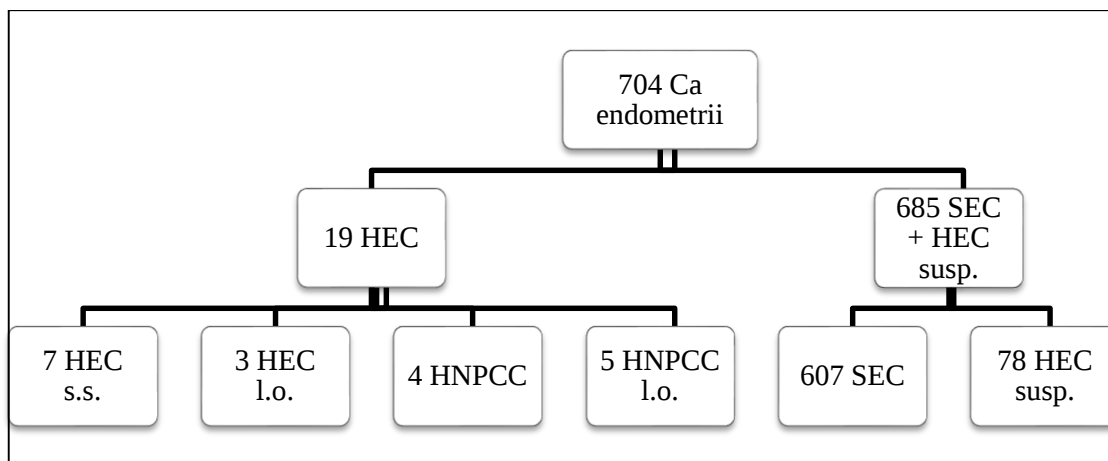
Veicot ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datu analīzi 704 pacientēm ar histoloģiski apstiprinātu endometrija vēzi, iegūtie rezultāti sagrupēti pēc diagnostiskiem kritērijiem. Pārmantotajam endometrija vēzim atbilstoši tika konstatēti 19/704 (2,7%) gadījumi. 7/704 (0,99%) gadījumos ģimenes onkoloģiskā anamnēze atbilst konkrētas lokalizācijas pārmantotā endometrija vēža (HEC s.s.) kritērijiem. Vēlīnas attīstības pārmantotais endometrija vēzis (HEC l.o.) atrodams 3/704 (0,43%) gadījumos. Vēl atsevišķi sagrupētas pacientes, kuru ģimenes anamnēze atbilst Amsterdams kritērijiem I (HNPCC) un Amsterdams kritērijiem II (HNPCC l.o.). Pārmantotā nepolipozā kolorektālā vēža sindromam (HNPCC) atbilstoši konstatēti 4/704 (0,57%) gadījumi, bet 5/704 (0,71%) gadījumi konstatēti ģimenēs ar vēlīnas attīstības pārmantoto nepolipozo kolorektālo vēzi (HNPCC l.o.). Grupā sporādiskie vēži ir 685/704 (97,3%) pacientes ar primāri diagnosticētu endometrija vēzi un neatbilst pārmantotam endometrija vēzim vai pārmantotam nepolipozam kolorektālam vēzim (skat. 3.1. tabulu).

3.1. tabula

Pārmantotā endometrija vēža sindroma incidence

Pārmantotais sindroms	Skaits	%
HEC s.s.	7	0,99
HEC l.o.	3	0,43
HNPCC	4	0,57
HNPCC l.o.	5	0,71
Sporādiskie vēži	685	97,3
Kopā	704	100

Grupā sporādiskie vēži esam iekļāvuši arī pacientes, kuru ģimenēs ir otrs endometrija vēža gadījums kādai no I vai II pakāpes asinsradniecēm jebkurā vecumā, bet kuru ģimenes neatbilst klasiskajiem Amsterdams kritērijiem. Šie gadījumi var tikt nosaukti kā iespējamie jeb suspektie pārmantotie endometrija vēži. Sporādisko vēžu grupā tādas bija 78/685 (11,4%) ģimenes, bet 607/685 (88,6%) ģimenēs otrs endometrija vēža gadījums netika konstatēts (skat. 3.1. attēlu).



3.1. att. Pacienšu sadalījums sporādiskā un pārmantotā vēža grupā

Pētījumā piedalījās patientes, aptverot visas vecuma grupas, no 30 gadiem līdz 85 gadiem. Septiņām pacientēm, kuras pēc diagnostiskajiem kritērijiem atbilst HEC s.s. sindroma grupai, vecuma svārstības ir no 48 līdz 72 gadiem. Vidējais vecums saslimšanas brīdī bija 60,6 gadi. Viena no pacientēm saslimšanas brīdī bija 48 gadus veca, bet attiecīgi pārējām sešām pēc diagnostisko kritēriju prasībām līdz 50 gadu vecumam diagnozes uzstādīšanas brīdī bijusi viena no probanda I pakāpes radniecēm (māte, māsa vai meita), kas iekļauj patientes minētajā grupā. Pacientei, kuras ciltskoks atbilst HEC diagnostiskiem kritērijiem, saslimšanas brīdī bija 48 gadi, ģimenē konstatēti trīs endometrija vēža gadījumi – slimnieces mātei un vecmāmiņai. Vidējais vecums slimniecēm vēža diagnozes uzstādīšanas brīdī bija 56 gadi. Ģimenē vēl bija sastopami 4 vēža gadījumi – tēvam bija kuņģa vēzis, vectēvam diagnosticēts urīnpūšļa vēzis, mātes brālim bija plaušu vēzis, bet tēva brālim – kakla vēzis. Savukārt HEC l.o. grupā visas trīs patientes ir vecuma grupā no 50 līdz 70 gadiem.

Apskatot otru pārmantoto grupu, redzam, ka viena no četrām HNPCC grupas pacientēm saslimšanas brīdī ir 35 gadus veca, bet vecuma svārstības ir no 35 līdz 70 gadiem. Ģimenes ciltskoks pacientei, kurai diagnoze endometrija vēzis diagnosticēta 35 gados, ir šāds: slimnieces mātei bija taisnās zarnas vēzis, vecmāmiņai – zarnas vēzis. Tēvam bijis priekšdziedzera vēzis; mātes mātai – plaušu vēzis, kā arī plaušu vēzis 2 mātes māsas dēļiem. Vidējais vecums saslimšanas brīdī 55 gadi. HNPCC l.o. grupā visas patientes ir vecumā virs 60 gadiem.

Kopējais raksturojums ir šāds: līdz 50 gadu vecumam pārmantotā vēža grupā ir 15,8% pacientu. Pārmantotajā grupā līdz 40 gadu vecumam 1/19 (5,3%; 95% CI:

0,8–24,6%) gadījums, bet līdz 50 gadu vecumam 2/19 (10,5%, 95% CI: 2,9–31,4%) gadījumi. Sporādiskā vēža grupā 8,5% pacienšu bija līdz 50 gadu vecumam. Līdz 40 gadiem 6/685 (0,9%; 95% CI: 0,4–1,9%) gadījumi, starp 40 un 50 gadu vecumam no sporādiskās grupas – 52/685 (7,6%; 95% CI: 5,8–9,8%) gadījumi. Vecuma grupā pēc 50 gadiem pārmantotā vēža grupā bija 84,2% pacienšu, no kurām līdz 60 gadiem 3/19 (15,8%; 95% CI: 5,5–37,6%) gadījumu, līdz 70 gadu vecumam sastop 8/19 (42,1%; 95% CI: 23,1–63,7%) gadījumu, bet pēc 70 gadu vecuma 5/19 (26,3%. 95% CI: 11,8–48,8%) gadījumu, no kuriem 3 gadījumi ir HNPCC l.o., bet 1 gadījums HEC l.o. grupā.

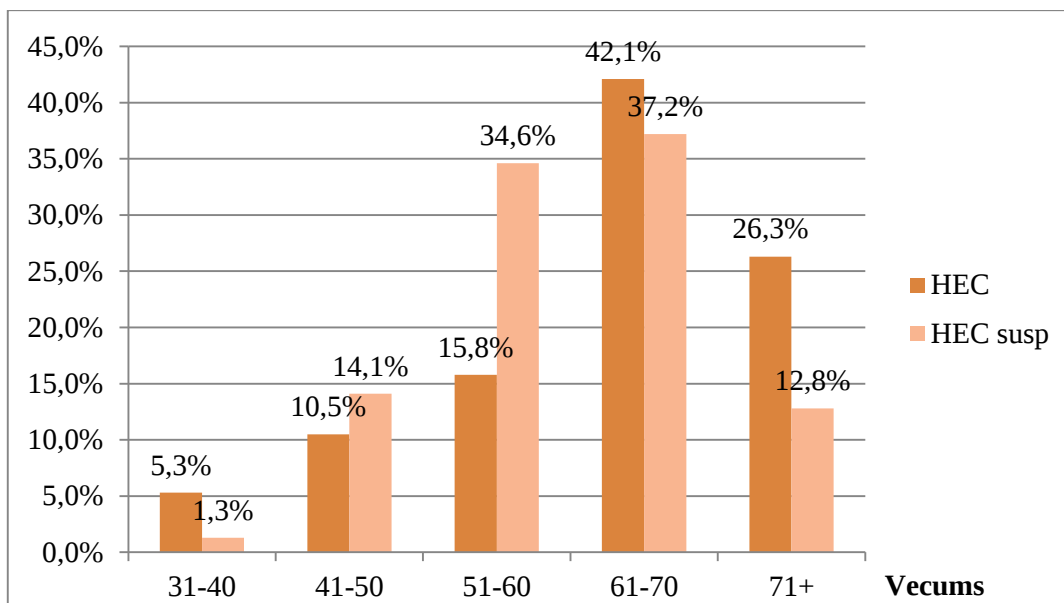
Sporādiskā vēža grupā kopumā konstatē 91,5% endometrija vēža pacienšu. Apskatot detalizēti, iedalījumā līdz 60 gadu vecumam – 193/685 (28,2%; 95% CI: 24,9–31,7%) gadījumu, līdz 70 gadu vecumam – 236/685 (34,4%; 95% CI: 31,0–38,1%) gadījumu bet pēc 70 gadiem – 198/685 (28,9%; 95% CI: 20,2–25,8%) gadījumu. Pēc iegūtajiem rezultātiem novērojam, ka līdz 50 gadu vecumam pārmantotajā grupā attiecībā pret sporādisko grupu ir statistiska atšķirība ($p = 0,26$) (skat. 3.2. tabulu).

3.2. tabula

Saslimšanas vecums un tā 95% ticamības intervāls pārmantotā un sporādiskā vēža grupas pacientēm pēc diagnostiskā sindroma

Diagnostiskais sindroms/ vecums gados	31–40 Skaits (%)	41–50 Skaits (%)	51–60 Skaits (%)	61–70 Skaits (%)	71 un vecākas Skaits (%)
Pārmantotie vēži	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	8 (42,1)	5 (26,3)
Sporādiskie vēži	6 (0,9)	52 (7,6)	193 (28,2)	236 (34,4)	198 (28,9)
95% CI Pārmantotie vēži	0,9–24,6	2,9–31,4	5,5–37,6	23,1–63,7	11,8–48,8
95% CI Sporādiskie vēži	0,4–1,9	5,8–9,8	24,9–31,7	31,0–38,1	20,2–25,8

Apskatot iespējamo jeb suspekto pārmantotā endometrija vēža apakšgrupu, šīm pacientēm vidējais vecums saslimšanas brīdī bija 60 gadi, bet viņu I vai II pakāpes radniecēm vidējais vecums saslimšanas brīdī bija 57 gadi. Salīdzinot ar pārmantoto vēžu grupu, redzam, ka nav statistiskas atšķirības un lielākais pacienšu skaits ir vecumā no 51 līdz 70 gadiem (skat 3.2. attēlu).



3.2. att. Vidējais vecums saslimšanas brīdī pārmantotā un iespējamā pārmantotā vēža grupā

Pētījumā aptvertas visas 4 vēža stadijas, kuras pacientēm diagnosticētas pēc operācijas 636/704 (90,4%) gadījumos. Bet 68/704 (9,6%) gadījumos stadija nevarēja tikt uzstādīta, jo pacientēm blakus saslimšanu dēļ nevarēja veikt operatīvu terapiju. (skat. 3.3. tabulu).

3.3. tabula

Pētījumā iesaistīto pacientu iedalījums pēc slimības stadijas un 95% ticamības intervāls

Stadija	I		II		III		IV		Bez stadijas	
Skaitis/ %	437	62,1	88	12,5	95	13,5	16	2,3	68	9,6
95% CI	58,4–63,6		10,3–15,1		11,2–16,2		1,4–3,7		7,7–12,1	

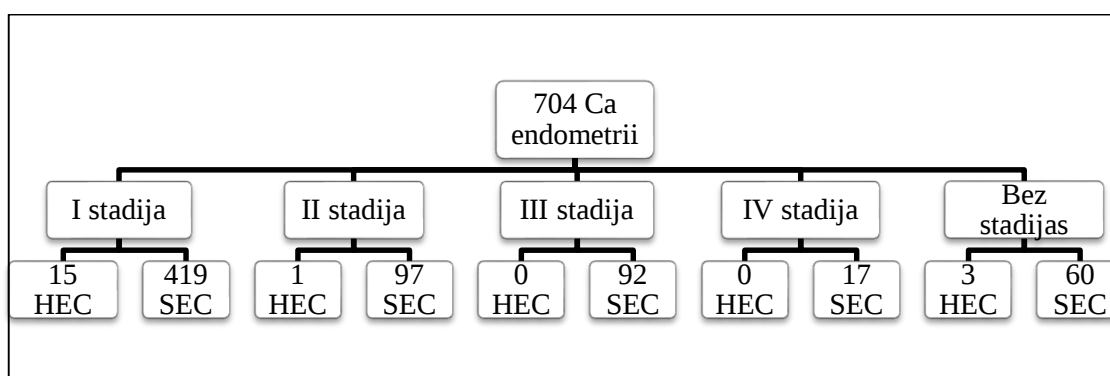
Pārmantotā vēža grupā 15/19 (78,9%; 95% CI: 56,7–91,5%) pacientēm diagnoze uzstādīta I stadijā, bet 1/19 (5,3%; 95% CI: 0,9–24,6%) – II stadijā. 3/19 (15,8%; 95% CI: 5,5–37,6%) gadījumos precīzu stadiju nevarēja uzstādīt, jo netika veikta operācija. Pēc diagnostiskajiem kritērijiem atbilstošs pārmantots endometrija vēzis III un IV stadijā nevienai pacientei netika diagnosticēts. Sporādiskā vēža grupā, ņemot vērā kopējo pacienšu skaitu (704 pacientes), diagnoze aptver visas četras stadijas, kā arī neliels skaits pacienšu bez diagnozes precīzas stadijas. Attiecīgi I stadijā vislielākais pacienšu skaits – 419/685 (61,2%; 95% CI: 57,5–64,7%), tuvināts skaits II stadijā –

97/685 (14,2%; 95% CI: 11,7–17,0%) gadījumos un III stadijā – 92/685 (13,4%; 95% CI: 11,1–16,2%) gadījumos, bet 17/685 (2,5%; 95% CI: 1,6–3,9%) pacientes ar IV slimības stadiju. Savukārt 60/685 (8,7%; 95% CI: 6,9–11,1%) pacientēm slimības stadija netika precizēta (skat. 3.4. tabulu un 3.3. attēlu).

3.4. tabula

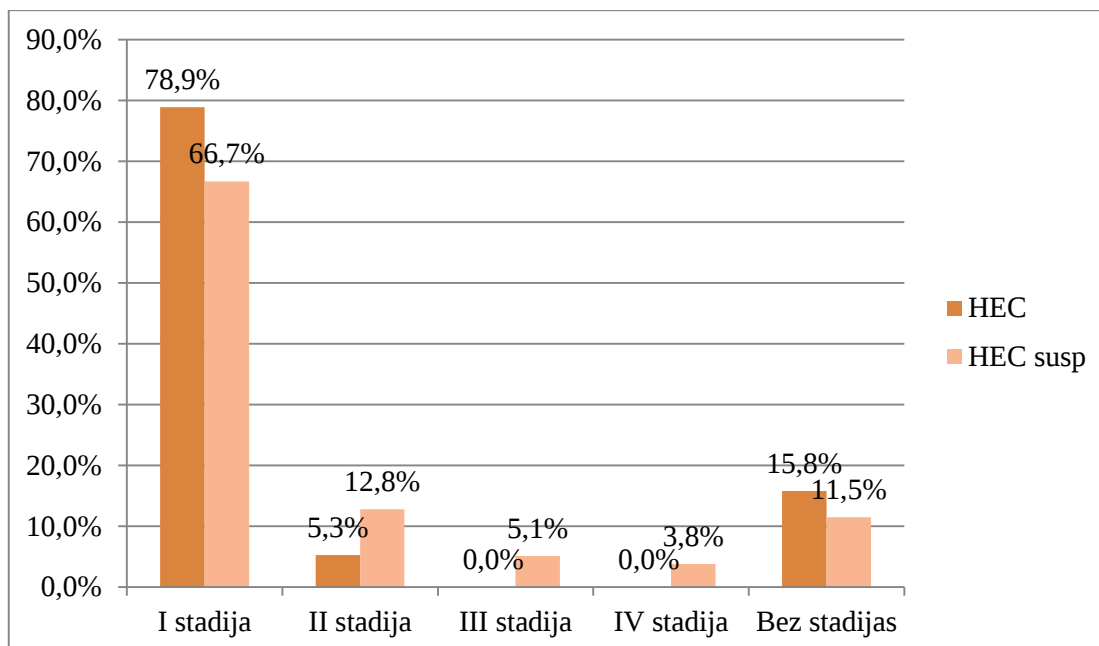
Pārmantotā un sporādiskā vēža grupas iedalījums pēc vēža stadijas diagnozes uzstādīšanas brīdī, 95% ticamības intervāls

Vēža stadija	Pārmantotie vēži (%)	95% CI	Sporādiskie vēži (%)	95% CI
I	15 (78,9)	56,7–91,5	419 (61,2)	57,5–64,7
II	1 (5,3)	0,9–24,6	97 (14,2)	11,7–17,0
III	-	-	92 (13,4)	11,1–16,2
IV	-	-	17 (2,5)	1,6–3,9
Bez stadijas	3 (15,8)	5,5–37,6	60 (8,7)	6,9–11,1
Kopā	19 (100)		685 (100)	



3.3. att. Pacienšu sadalījums pēc stadijas slimības uzstādīšanas brīdī pārmantotā un sporādiskā vēža grupā

Iespējamā jeb suspektā pārmantotā endometrija vēža apakšgrupā lielākais skaits 52/78 (66,7%) pacienšu I stadijā, jo no kopējā izmeklēto pacienšu skaita vairāk ir pacientes ar endometrija vēža I stadiju. Atšķirība ir III un IV stadijā, pārmantotā vēža gadījumā nav neviens gadījums, bet iespējamā jeb suspektā pārmantotā endometrija vēža gadījumā III stadijā ir 8 (10,3%) pacientes, bet IV stadijā 3 (3,8%) pacientes. Attiecībā pret sporādiskā vēža grupu dati ir līdzīgi kā pārmantotā vēža gadījumā (skat. 3.4. attēlu).



3.4. att. Vēža stadijas pārmantotā un iespējamā pārmantotā vēža grupā

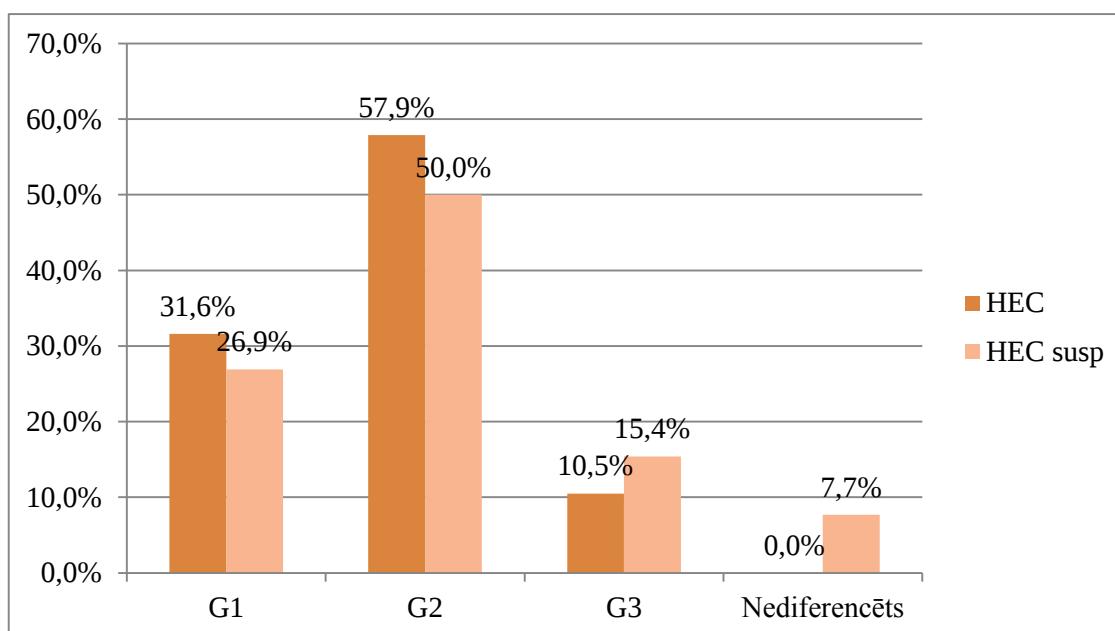
Ja apskatām pēc diferenciācijas pakāpes, tad redzams, ka abās grupās – gan pārmantotā vēža, gan sporādiskā vēža grupā – lielāks skaits atbilst augstai diferenciācijas pakāpei, G1, pārmantotā vēža grupas pacientes – 31,6% (95% CI: 1,4–54,0%) gadījumi; sporādiskā vēža pacientes – 27,6% (95% CI: 24,4–31,1%) gadījumi ($p = 0,70$). Divas reizes lielākam pacienšu skaitam ir vidējas diferenciācijas pakāpes endometrija vēzis, G2; pārmantotā vēža grupas pacientēm – 57,9% (95% CI: 36,3–76,9%) gadījumos; sporādiskā vēža pacientēm – 54,3% (95% CI: 50,6–58,0%) gadījumos ($p = 0,76$). Zemas diferenciācijas pakāpes audzēji, G3, ir mazākam pacienšu skaitam. Pārmantotā vēža grupā sastopami 10,5% (95% CI: 5,7–51,0%) gadījumi, bet sporādiskā vēža grupā 14,3% (95% CI: 11,9–17,1%) gadījumi ($p = 0,64$). Neviens nediferencēta vēža gadījums nebija konstatēts pārmantotā vēža grupā, bet sporādiskā vēža grupā – 3,8% (95% CI: 2,6–5,5%) gadījumi ($p = 0,39$). Pārskatot atsevišķi pārmantotā vēža grupu attiecībā pret sporādisko grupu pēc diferenciācijas pakāpes redzams, ka abās grupās īpašas atšķirības nenovēro (skat. 3.5. tabulu).

3.5. tabula

Pārmantotās un sporādiskās vēža grupas iedalījums pēc audzēja diferenciācijas pakāpes, 95% ticamības intervāls

Diferenciācijas pakāpe	Pārmantotie vēži (%)	95% CI	Sporādiskie vēži (%)	95% CI
G1	6 (31,6)	1,4–54,0	189 (27,6)	24,4–31,1
G2	11 (57,9)	36,3–76,9	372 (54,3)	50,6–58,0
G3	2 (10,5)	5,7–51,0	98 (14,3)	11,9–17,1
Nediferencēts	-	-	26 (3,8)	2,6–5,5
Kopā	19 (100)		685 (100)	

Pēc endometrija vēža diferenciācijas pakāpes dati ir bez īpašas atšķirības pārmantotā vēža grupā un iespējamā jeb suspektā pārmantotā endometrija vēža gadījumā (skat. 3.5. attēlu).



3.5. att. Diferenciācijas pakāpes pārmantotā un iespējamā pārmantotā vēža grupā

Visas HEC s.s. un HEC l.o. grupas pacientes saņēmušas operatīvu terapiju ar sekojošu pēcoperācijas staru terapiju 10/19 (52,8%) gadījumos. Arī 4/19 (21,1%) HNPCC grupas pacientes primāri saņēma operatīvu terapiju un sekojošu staru terapiju. 2/19 (10,5%) pacientēm no HNPCC l.o. operācija netika veikta blakus saslimšanu dēļ, bet 3/19 (15,8%) pacientes saņēma gan operatīvu, gan arī pēcoperācijas staru terapiju (skat. 3.6. tabulu).

Pielietotā terapija pārmantotā un sporādiskā vēža grupas pacientēm

Diagnostiskie sindromi/ terapijas metode	Operatīva terapija un staru terapija, skaits (%)	Staru terapija, skaits (%)
HEC s.s.	7 (36,8)	-
HEC l.o.	3 (15,8)	-
HNPCC	4 (21,1)	-
HNPCC l.o.	2 (10,5)	3 (15,8)
Sporādiskie vēži	629 (91,8)	56 (8,2)

Turpinot klīnisko datu analīzi, par slimības attīstības turpmāko gaitu pētījumā iekļautajām pacientēm, veikta ambulatoro kartiņu ierakstu analīze par pacienšu kontroles apmeklējumiem pie onkoginekologa pēc terapijas. No visām pārmantotā vēža grupas pacientēm, 1/19 (5,3%) pacients uz kontrolēm nav ieradies. Pēc Latvijas Nacionālā Veselības dienesta datiem šī pacienta nav arī mirusi. Turpinot darba analīzi, 3/19 (15,8%) HEC s.s. grupas pacientēm nenovēro vēža procesa aktivēšanos 5 gadu periodā. Turpretī citām 3/19 (15,8%) HEC s.s. pacientēm konstatē vēža procesa aktivēšanos. Pēc 2 gadiem no diagnozes uzstādīšanas brīža vienai pacientei konstatē endometrija vēža recidīvu, vienai pacientei diagnosticē limfogēnu dissemināciju. 1/19 (5,3%) vienai pacientei, kurai endometrija vēzis Ib stadijā G2 diagnosticēts 2006. gadā, pēc radikālas operācijas un staru terapijas, veicot padziļinātu izmeklēšanu, 2008. gadā histoloģiski pierādīta otra vēža lokalizācija – kuņģa vēzis un peritoneāla disseminācija. Histoloģiski – zemu diferencēta difūza rakstura kuņģa adenokarcinoma.

Otra riska grupa ir pacienti ar HNPCC sindromu. Šajā grupā 2/19 (10,5%) pacientēm no četrām pārmantotā nepolipozā kolorektālā vēža sindroma grupas pārstāvēm vēža recidīvu vai metastāzes nenovēro. 1/19 (5,3%) pacientei pēc 2 gadiem konstatē retroperitoneālo limfmezglu dissemināciju. 1/19 (5,3%) pacientei gadu pēc primārās endometrija vēža diagnozes pēc radikālas operācijas un staru terapijas Ib stadijā G3 uzstādīšanas, konstatē otru vēža lokalizāciju – *ca colonis ascendens*.

HEC l.o. 1/19 (5,3%) pacientei recidīvu vai metastāzes neatrod, bet 2/19 (10,5%) – konstatē metastāzes.

HNPCC l.o. no pārmantotā vēža grupas 1/19 (5,3%) pacientei no piecām pacientēm, kuras atbilst šai grupai, 2009. gadā novēro II vēža lokalizāciju – *ca glandulae mammae*. Pacientei endometrija vēzis Ib stadijā G2, diagnoze histoloģiski apstiprināta 2008. gadā, kad veikta radikāla operācija un staru terapija (skat. 3.7. tabulu).

3.7. tabula

Pārmantotā vēža grupas pacientu vēža progresijas rādītāji 3 gadu laikā pēc primārās terapijas

Pārmantotie vēži	Pacientu skaits (%)	Recidīvs (%)	Metastāzes (%)	II vēža lokalizācija (%)
HEC s.s.	7 (36,8)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)
HEC l.o.	3 (15,8)	-	2 (10,5)	-
HNPCC	4 (21,1)	-	1 (5,3)	1 (5,3)
HNPCC l.o.	5 (26,3)	-	-	1 (5,3)
Kopā	19 (100)	1 (5,3)	4 (21,1)	3 (15,9)

Lai izvērtētu vēža aktivitāti 4–5 gadu garumā, pacientēs, kurām endometrija vēzis diagnosticēts 2006. un 2007. gadā un atbilst sporādiskā vēža grupai, iegūti sekojoši dati. 2006. gadā pētījumā piedalījās 206/704 (29,3%; 95% CI: 84,1–92,2%) patientes no sporādiskās grupas. 5/206 (2,4%; 95% CI: 0,9–4,9%) pacientēm konstatēts endometrija vēža recidīvs, bet 18/206 (8,7%; 95% CI: 5,0–11,9%) pacientēm diagnosticē dažāda veida metastāzes (limfogēnas, kaulu, plaušu). 3/206 (1,5%; 95% CI: 0,2–3,1%) pacientēm atrod otru vēža lokalizāciju, kas nav saistīta ar endometrija vēzi. Līdzīgi rezultāti ir arī 2007. gadā, kad pētījumā piedalījās 210/704 (29,8%; 95% CI: 84,8–92,7%) pirmreizēji diagnosticētas vēža patientes. 8/210 (3,8%; 95% CI: 1,5–6,6%) pacientēm konstatēts slimības recidīvs, bet 13/210 (6,2%; 95% CI: 3,3–9,2%) pacientēm bija endometrija vēža metastāzes limfmezglos, aknās kaulos. Turpretī otra vēža lokalizācija diagnosticēta 4/210 (1,9%; 95% CI: 0,7–4,4%) pacientēm (skat. 3.8. tabulu).

3.8. tabula

Vēža progresija un citas lokalizācijas vēzis sporādiskā vēža grupā 2006. un 2007. gadā anketētajām pacientēm, 95% ticamības intervāls 3 gadus pēc primārās terapijas

Sporādiskā vēža dg gads	Pacientu skaits	%	Recidīvs	%	Metastāzes	%	II lokalizācija	%
2006	206	29,3	5	2,4	18	8,7	3	1,5
95% CI	84,1–92,2		0,9–4,9		5,0–11,9		0,2–3,1	
2007	210	29,8	8	3,8	13	6,2	4	1,9
95% CI	94,8–92,7		1,5–6,6		3,3–9,2		0,7–4,3	

Apskatot datus 2 sadaļās, pārmantotie vēži un sporādiskie vēži, redzam, ka recidīvu biežums pārmantotās grupas pacientēm ir 5,3% (95% CI: 0,9–24,6%) gadījumu, atšķirībā no sporādiskās grupas 3,1% (95% CI: 1,8–5,3%) gadījumu ($p = 0,61$). Arī metastāzes pārmantotās grupas pacientēm 26,3% (95% CI: 11,8–48,8%) gadījumos konstatē biežāk nekā 3 reizes salīdzinājumā ar sporādisko grupu – 7,5% (95% CI: 5,3–10,4%) gadījumos ($p < 0,01$). Otra vēža lokalizācija pārmantotā grupā diagnosticēta 3/19 (15,8%; 95% CI: 5,5–37,6%) gadījumos, bet grupā sporādiskie vēži – 7/416 (1,7%; 95% CI: 0,8–3,4%) gadījumos ($p < 0,01$). Slimības progresu vai metastazēšanos nenovēro 10/19 (52,6%; 95% CI: 31,7–72,7%) pārmantotās grupas pacientēm un 365/416 (87,7%; 95% CI: 84,2–90,6%) sporādiskā vēža pacientēm ($p < 0,01$; skat. 3.9. tabulu).

3.9. tabula

Vēža aktivācija pārmantotā un sporādiskā vēža grupās, 95% ticamības intervāls

Vēža aktivācija	Pārmantotais vēzis (%)	95% CI	Sporādiskais vēzis (%)	95% CI
Recidīvs	1 (5,3)	0,9–24,6	13 (3,1)	1,8–5,3
Metastāzes	5 (26,3)	11,8–48,8	31 (7,5)	5,3–10,4
II vēža lokalizācija	3 (15,9)	5,5–37,6	7 (1,7)	0,8–3,4
Bez atkārtotas vēža patoloģijas	10 (52,6)	31,7–72,7	365 (87,7)	84,2–90,6
Kopā	19 (100%)		416 (100%)	

No 2006. gada janvāra, kad ir uzsākts pētījums, līdz 2010. gada aprīlim mirušas 122/704 (17,3%) patientes no kopējā pacienšu skaita, kuras piedalījās pētījumā. Mirušas patientes ir katrā endometrija vēža stadijā (I stad. $p = 0,12$; II stad. $p = 0,27$; III stad. $p = 0,09$; IV stad $p = 0,49$; bez stad $p = 0,29$). Vislielākais mirušo pacienšu skaits ir I stadijā, 38/704 (5,4%; 95% CI: 4,0–7,3%) gadījumos, jo endometrija vēzis I stadijā diagnosticēts lielākajai pacienšu daļai – 437/704 (62,1%). No pacientēm, kurām vēža stadiju nevarēja precīzi uzstādīt, mirušas 29/704 (4,1%; 95% CI: 2,9–5,9%) un tas ir otrs lielākais rādītājs. Kopumā slimības stadiju nevarēja uzstādīt 68/704 (9,6%) pacientēm. Pēc iegūtajiem rezultātiem redzam, ka gandrīz puse no šīm pacientēm pētījuma laika periodā ir mirušas. 25/704 (3,6%; 95% CI: 2,4–5,2%) patientes mirušas III slimības stadijā. Primāri III stadija bija diagnosticēta 95/704 (13,5%) gadījumos. Nedaudz mazāks skaits mirušo pacienšu ir II stadijā 19/704 (2,7%; 95% CI: 1,7–4,2%). II stadijā vēzis bija diagnosticēts 88/704 (12,5%) gadījumos. Kaut gan IV stadijā miris salīdzinoši neliels pacienšu skaits, 11/704 (1,6%; 95% CI: 0,9–2,8%), bet, ņemot vērā,

ka sākotnēji IV stadija diagnosticēta 16/704 (2,3%), tad rezultāts norāda, ka pēc izdzīvojušas tikai 5 pacientes ar IV endometrija vēža stadiju (skat. 3.10. tabulu).

3.10. tabula

Mirušās pacientes visās endometrija vēža stadijās abās grupās kopā, 95% ticamības intervāls

Stadija	I	II	III	IV	Bez stadijas
Pacientu skaits, (%)	38 (5,4)	19 (2,7)	25 (3,5)	11 (1,6)	29 (4,1)
95% CI	4,0–7,3	1,7–4,2	2,4–5,2	0,9–2,8	2,9–5,9

Ja salīdzina mirušo pacienšu vecumu, līdz 70 gadu vecumam mirušas 54 (44,3%) pacientes, bet pēc 70 gadiem mirušas 68 (55,7%) pacientes. HECs.s. paciente mirusi 60 gadu vecumā, bet HEC l.o. pacientes – viena mirusi 69 gadu vecumā, bet otra – 73 gadu vecumā. Pārmantotās grupas pacientes ar HNPCC sindromu – 62 gadu vecumā, bet ar HNPCC l.o. mirušas 2 pacientes 81 un 84 gadu vecumā. Vidējais miršanas vecums sporādiskā grupas pacientēm ir 69,97 gadi, bet pārmantotā vēža grupā – 71,17 gadi ($p = 0,83$). Detalizēts iedalījums vecuma grupās redzams 3.11. tabulā.

3.11. tabula

Mirušās pacientes dažādās vecuma grupās

Vecums gados	41–50	51–60	61–70	71–80	81 un vecākas
Pacientu skaits (%)	3 (2,5)	19 (15,6)	32 (26,2)	51 (41,8)	17 (13,9)

102/122 (83,6%) pacientes mirušas no endometrija vēža recidīva vai arī no tā izraisītām metastāzēm, bet 3/122 (2,5%) pacientes no citas lokalizācijas vēža, kurš tika diagnosticēts kontroles laika periodā. 17/122 (13,9%) pacientes mirušas sakarā ar dažādām blakus saslimšanām, kas nebija saistītas ar onkoloģiju, piemēram, sirds asinsvadu mazspēja (skat. 3.12. tabulu). No pētījumā iekļautajām 19/704 (2,7%) pārmantotās grupas pacientēm, mirušas 6/122 (4,9%) sievietes. Viena paciente no HEC s.s. grupas, divas – no HEC l.o. Attiecīgi viena paciente no HNPCC grupas, bet divas – no HNPCC l.o. Divas no pacientēm mirušas sakarā ar otras vēža lokalizācijas izplatību un vēža intoksikāciju. Četrām pacientēm nāves cēlonis bija saistībā ar endometrija vēža recidīvu un tā izraisītām metastāzēm.

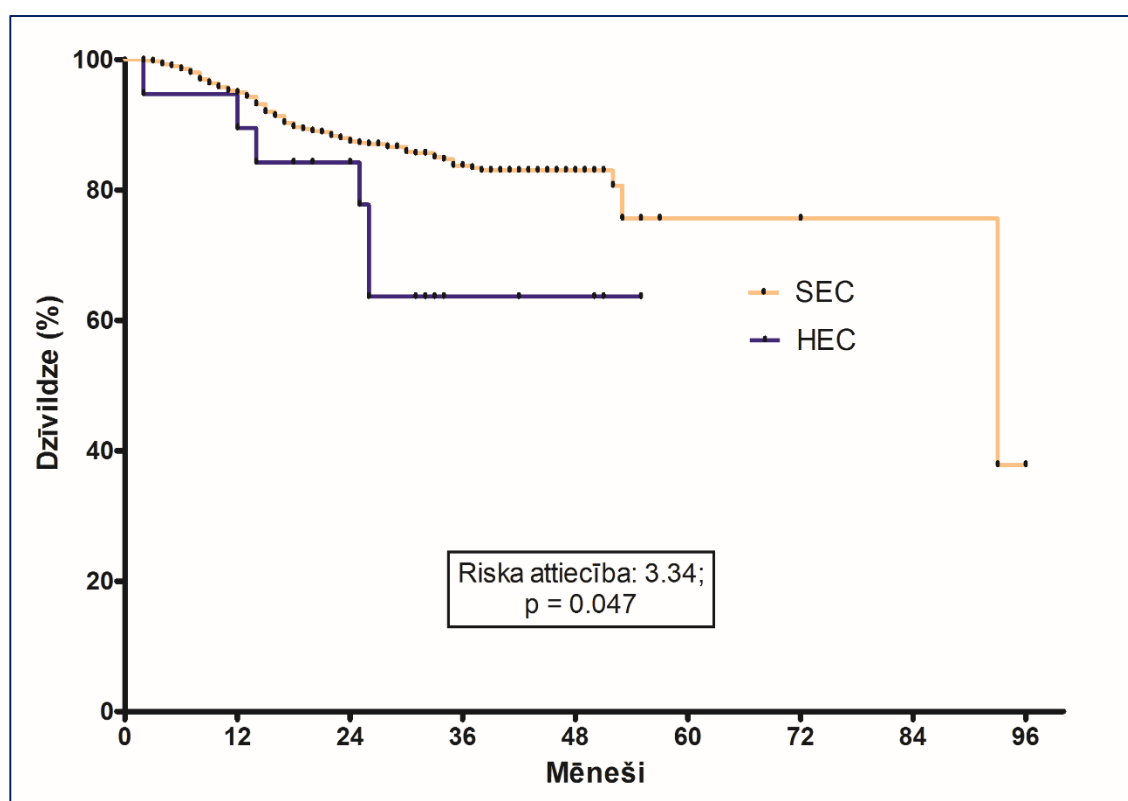
6/78 (7,7%) pacientes mirušas no suspektā pārmantotā endometrija vēža apakšgrupas, kas bija iekļautas sporādiskā vēža grupā. Visas 6 pacientes mirušas no endometrija vēža izraisītām komplikācijām un slimības progresa.

3.12. tabula

Mirušo pacientu skaits atkarībā no nāves cēloņa

Nāves cēlonis	Recidīvs, metastāzes	II vēža lokalizācija	Neonkoloģiska slimība
Pacientu skaits (%)	102 (83,6)	3 (2,5)	17 (13,9)

Dzīvildze līdz 24 mēnešiem ir gandrīz pusei no visām mirušajām pacientēm jeb 59/122 (48,4%), t.sk. arī viena no riska grupas pacientēm (HEC). Līdz 12 mēnešiem izdzīvoja 37/122 (30,3%) pacienšu, kā arī trīs pacientes no riska grupām (HNPCC – 1, HNPCC l.o. – 2). 17/122 (14,0%) pacientēm dzīvildze bija līdz 36 mēnešiem, arī 2 pacientes no riska grupas (HEC – 1, HEC l.o. – 1). Bet virs 36 mēnešiem un ilgāk – tikai 3/122 (2,4%) pacientes (skat. 3.6. attēlu).



3.6. att. Dzīvildze pārmantotā un sporādiskā vēža grupā

Salīdzinot dzīvildzes datus pārmantotās grupas pacientēm pret kopējo grupu, redzam, ka lielāka mirstība līdz 12 mēnešiem bijusi pārmantotās grupas pacientēm – 3/19 (15,8%; 95% CI: 5,5–37,6%) attiecībā pret pārējām pacientēm – 42/685 (6,1%; 95% CI: 4,3–7,9%). Līdz 24 mēnešiem dati ir tuvināti – 1/19 (5,3%; 95% CI: 0,9–24,6%) HEC grupas paciente un attiecīgi 55/685 (8,0%; 95% CI: 6,9–11,1%) sporādiskā vēža pacientes. Turpmākā laika periodā līdz 36 mēnešiem pārmantotā grupā mirušas 2/19 (10,5%; 95% CI: 2,9–31,4%) pacientes, bet sporādiskā vēža grupā 16/685 (2,5%; 95% CI: 1,8–4,3%) pacientes. Turpina novērošanos pie onkoginekologa 13/19 (68,4%; 95% CI: 36,0–84,6%) pārmantotās grupas sievietes un 563/685 (82,2%; 95% CI: 79,1–84,9%) sievietes atbilstoši sporādiskā vēža grupai. Kopumā pētījuma laika periodā mirušas 31,6% pārmantotās grupas pacientes un 17,0% sporādiskā vēža grupas pacientes (skat. 3.13. tabulu).

3.13. tabula

Dzīvildze mēnešos pārmantotās grupas un sporādiskās grupas pacientēm, 95% ticamības intervāls

Laika periods	Pārmantotā vēža grupa (%)	CI 95%	Sporādiskā vēža grupa (%)	CI 95%
Līdz 12 mēnešiem	3 (15,8)	5,5–37,6	42 (6,1)	4,3–7,9
Līdz 24 mēnešiem	1 (5,3)	0,9–24,6	55 (8,0)	6,9–11,1
Līdz 36 mēnešiem	2 (10,5)	2,9–31,4	16 (2,5)	1,8–4,3
Virs 36 mēnešiem	-	-	3 (0,4)	0,1–1,3
Turpina novērošanos	13 (68,4)	36,0–84,6	569 (83,0)	79,1–84,9
Kopā	19 (100)		685 (100)	

Pētījuma beigu periodā no Slimību profilakses un kontroles centra iegūti dati par visām pētījumā iesaistītajām pacientēm, kuras mirušas tālākā laika periodā – līdz 2013.g. 1.decembrim. No 2006. gada janvāra līdz 2013. gada decembrim kopumā mirušas 204/704 (29%) pacientes, 195/685 (28,5%) no sporādiskās grupas, bet 9/19 (47,4%) no pārmantotās grupas. Līdz šim brīdim mirušas divas HEC pacientes – 2/19 (10,5%), divas HEC l.o. pacientes – 2/19 (10,5%), divas HNPCC pacientes – 2/19 (10,5%) un trīs HNPCC l.o. pacientes – 3/19 (15,5%). Visām pārmantotās grupas pacientēm nāves cēlonis saistīts ar vēža recidīvu vai vēža izraisītām metastāzēm.

3.2. Molekulārās īpatnības

Kopumā no 19 pacientēm ar pārmantoto vēzi asins paraugu molekulārai izmeklēšanai piekrita 11/19 (57,9%) pārmantotās grupas pacientes, no kurām 7/19 (36,8%) pacientes pēc diagnostiskajiem kritērijiem atbilst HEC s.s. sindromam un 4/19 (21,1%) pacientēm, kuras atbilst HNPCC sindromam. Gēnu mutācijas atrastas 6/11 (54,5%) HEC s.s. sindroma gadījumos un 2/11 (18,1%) HNPCC sindroma gadījumā. 3/11 (27,4%) gēnu mutācijas netika atrastas. Iespējamā jeb suspektā pārmantotā vēža pacientēm molekulārā izmeklēšana netika veikta.

Vienai HNPCC pacientei bija kodona nomaiņas mutācija P640S (rs63749792) *MLH1* gēnā. Citai pacientei no HNPCC grupas bija splaissaita mutācija *MSH2* gēnā – IV5+A>T.

Mutāciju spektrs 4 HEC pacientēm bija šāds: 2 nolasīšanas nobīdes mutāciju nēsātāji *MSH6* gēnā (2150TCAG (rs63750159)) un 1050delC 2 kodona nomaiņas mutāciju nēsātāji *MLH1* (1219V (rs1799977)) un *MSH2* (G322D (rs4987188)) gēnos.

Divām pacientēm netika atrastas iespējami klīniski nozīmīgas mutācijas (skat. 3.14., 3.15. un 3.16. tabulu).

3.14. tabula

Ģenētisko izmeklējumu rezultāti *MLH1* gēnā definitīvajās HEC s.s. un HNPCC sindromu grupās

Pacienti	Pārmantotais sindroms	Nukleotīdu izmaiņas	Aminoskābes izmaiņas	NCBI SNP	InSiGHT
G492	HEC s.s.	1959G>T	-	rs1800146	Ir
F721	HEC s.s.	1047A>C	-	-	Nav
E926	HEC s.s.	1047A>C	-	-	Nav
F045	HEC s.s.	655A>G	1219V	rs1799977	Ir
C458	HEC s.s.	IV12-28delTATATTT	-	rs71831268	Nav
D419	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
D686	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
D167	HNPCC	1918C>T	P640S	rs63749792	Ir
E308	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-
F004	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-
F043	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-

3.15. tabula

Ģenētisko izmeklējumu rezultāti *MSH2* gēnā definitīvajās HEC s.s. un HNPCC sindromu grupās

Pacienti	Pārmantotais sindroms	Nukleotīdu izmaiņas	Aminoskābes izmaiņas	NCBI SNP	InSiGHT
G492	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
F916	HEC s.s.	59T>A	V20E	-	Nav
E926	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
F045	HEC s.s.	Nepieciešams DNS	-	-	-
C458	HEC s.s.	965G>A	G322D	rs498788	Ir
D419	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
D686	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
D167	HNPCC	Nav DNS	-	-	-
E308	HNPCC	IV5+A>T	-	-	-
F004	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-
F043	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-

3.16. tabula

Ģenētisko izmeklējumu rezultāti *MSH6* gēnā definitīvajās HEC s.s. un HNPCC sindromu grupās

Pacienti	Pārmantotais sindroms	Nukleotīdu izmaiņas	Aminoskābes izmaiņas	NCBI SNP	InSiGHT
G492	HEC s.s.	2150delTCAG	-	rs63750159	Ir
F916	HEC s.s.	1050delC	-	-	Nav
E926	HEC s.s.	IV7-31insATCT	-	-	Ir
F045	HEC s.s.	Nepieciešams DNS	-	-	-
C458	HEC s.s.	540T>C	-	rs800935	Ir
		642C>T		rs800937	Ir
		IV8-51del17bp		rs3136364	Ir
D419	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	--
D686	HEC s.s.	Nav mutāciju	-	-	-
D167	HNPCC	Nav DNS	-	-	-
E308	HNPCC	Nav DNS	-	-	-
F004	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-
F043	HNPCC	Nav mutāciju	-	-	-

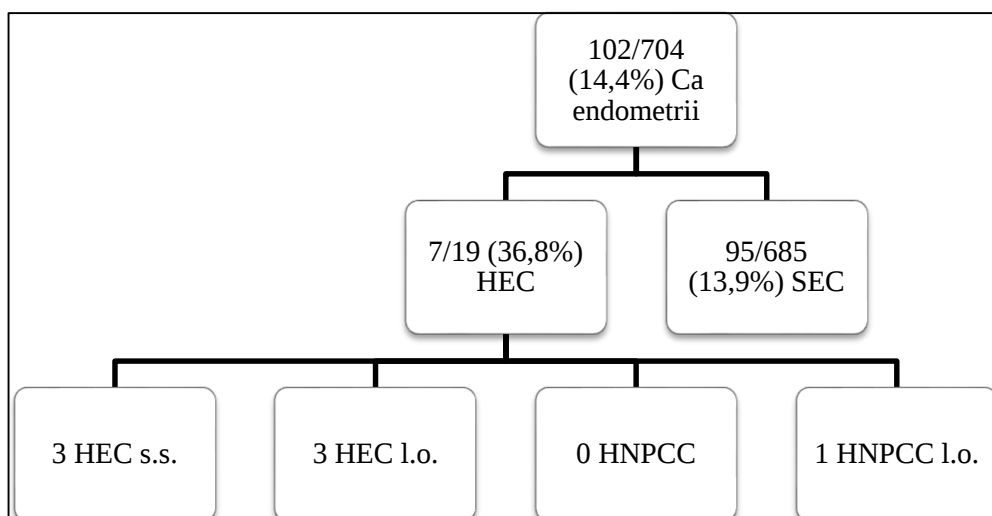
Nepieciešams DNS – nav iespējams pilnībā nosekvenēt gēnus.

Nav DNS – asins materiāls nav pietiekošā daudzumā vai bokāts, nav iespējams gēnus pilnībā nosekvenēt.

HEC s.s. un HNPCC sindromu gēnu mutācijas biežums hospitalizēto endometrija pacienšu grupā ir 0,9%.

3.3. Imūnhistoķīmiski izmeklētās pacientu grupas molekulārās īpatnības

Veicot atkārtotu endometrija audu paraugu pārbaudi 2/113 (1,8%) gadījumos preparātā netika konstatēti vēža audi. Vēl 2/113 (1,8%) gadījumos imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas laikā tika konstatētas būtiskas tehniskas problēmas, kas liedza izvērtēt izmeklējumu rezultātus. 109/113 (96,4%) gadījumos tika analizēta *MSH2* un *MSH6* gēnu proteīnu ekspresija endometriju veselajos un vēža audos. Imūnhistoķīmiskā izmeklēšana pieejamiem audu paraugiem veikta 7/19 (36,8%) pārmantotās grupas pacientēm un 95/685 (13,9%) sporādiskās grupas pacientēm (skat. 3.7. attēlu). 14/102 (13,7%) gadījumos tika konstatēta negatīva *MSH2* gēna proteīna ekspresija sporādiskā vēža grupā. No 3/7 (42,8%) izmeklētajām HEC s.s. grupas pacientēm negatīvu *MSH2* gēna proteīna ekspresiju neatrod, bet izmeklētajos audu paraugos 3/7 (42,8%) HEC l.o. pacientēm 1/7 (14,3%) gadījumā konstatē negatīvu *MSH2* gēna proteīna ekspresiju. Savukārt 23/102 (22,5%) gadījumos tika konstatēta negatīva *MSH6* gēna proteīna ekspresija sporādiskā vēža grupā. Apskatot pieejamos audu paraugus pārmantotā grupā, 3 HEC s.s. grupas pacientēm *MSH6* gēnā negatīvu proteīna ekspresiju neatrod, bet 1/7 (14,3%) no 3 izmeklētajām 3 HEC l.o. pacientēm konstatē negatīvu *MSH6* gēna proteīna ekspresiju. Nebija pieejams neviens audu paraugs ar HNPCC sindromu. Ar HNPCC l.o. sindromu izmeklēts 1/7 (14,3%) gadījums, kurā *MSH2* gēnā negatīva proteīna ekspresija nav atrasta, bet *MSH6* gēnā ir atrasta. 8/102 (7,8%) sporādiskās grupas audzējos novērota negatīva *MSH2* un *MSH6* gēnu proteīnu ekspresija (skat. 3.17. tabulu).



3.7. att. Imūnhistoķīmisko izmeklējumu sadalījums pārmantotā un sporādiskā vēža grupā

**Negatīvo *MSH2* un *MSH6* gēnu proteīna ekspresijas gadījumu sadalījums
pārmantotā un sporādiskā vēža grupā**

Diagnostiskie kritēriji	Audu paraugi pieejami	Tehniskas problēmas	Izmeklētie gadījumi	<i>MSH2</i> proteīna ekspresija		<i>MSH6</i> proteīna ekspresija	
				Norm.	Negat.	Norm.	Negat.
HEC s.s.	3	-	3	3	-	3	-
HEC l.o.	3	-	3	2	1	2	1
HNPCC	-	-	-	-	-	-	-
HNPCC l.o.	1	-	1	1	-	-	1
Sporādiskie vēži	104	2	102	88	14	79	23
Kopā	109	2	109	94	15	84	25

No sporādiskā vēža grupas, atdalot suspekto pārmantotā vēža apakšgrupu, 21/78 (26,9%) gadījumos veikta imūnhistoķīmiskā analīze *MSH2* un *MSH6* gēnu proteīna ekspresijas noteikšanai. 1/78 (1,3%) gadījumā konstatēta negatīva *MSH2* proteīna ekspresija, 3/78 (14,3%) gadījumos negatīva *MSH6* gēna proteīna ekspresija, bet 3/78 (14,3%) gadījumos abu gēnu (*MSH2* un *MSH6*) proteīna ekspresija. 14/78 (66,7%) gadījumos gēnu proteīna ekspresiju neatrod.

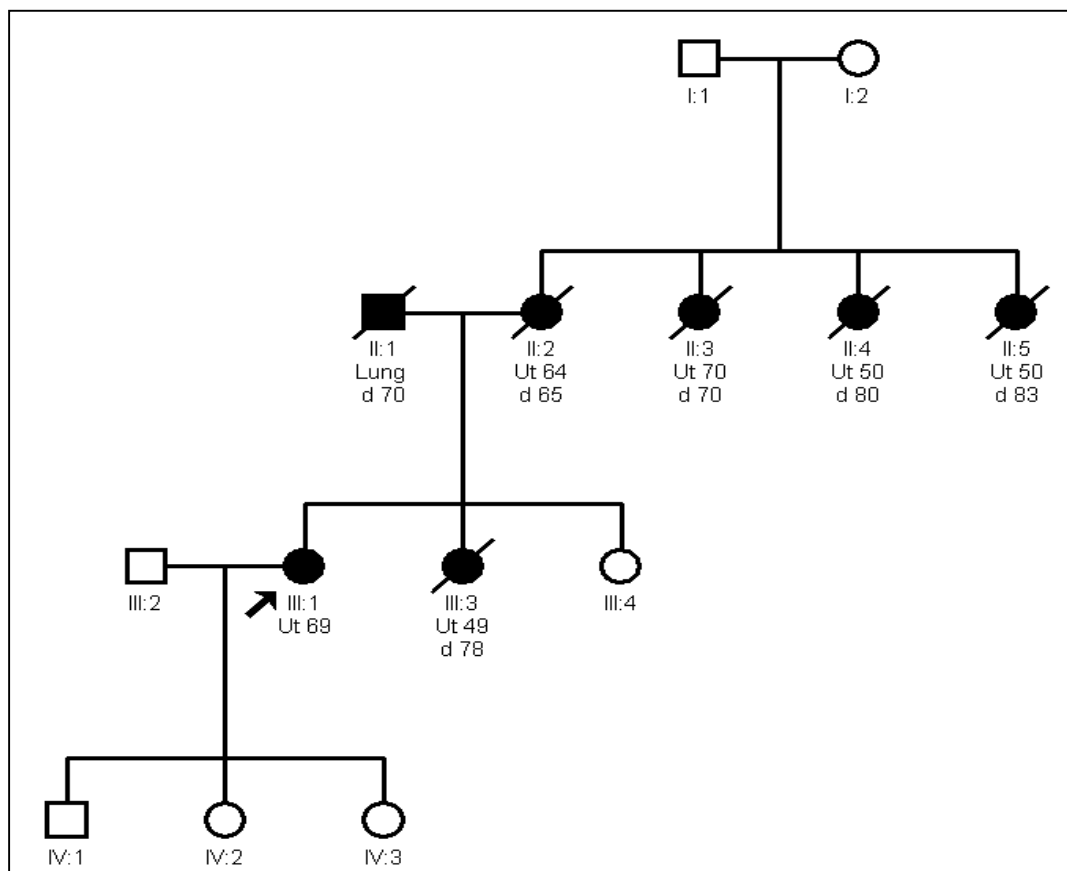
3.4. Ciltskoki

Lai veiktu pētījumā iekļauto pacientu datu apstrādi, veikta pacienšu ciltskoka analīze. Ciltskoka sastādīšana ir izstrādāta vēsturiski, bet tās nozīme pētījumos nav zaudējusi aktualitāti arī mūsdienās. Ciltskoku sastādīšanai un analīzei ir nozīmīga loma iedzimtu vai pārmantotu slimību gadījumos. Mūsdienās ir sagatavotas speciālas datorprogrammas, kuras izmanto ciltskoka zīmēšanai, datu apstrādei un analīzei.

3.4.1. HEC pozitīvas ģimenes ciltskoki

1. gadījums – pacients R. (Ident. Nr. C 492; skat. 3.8. attēlu)

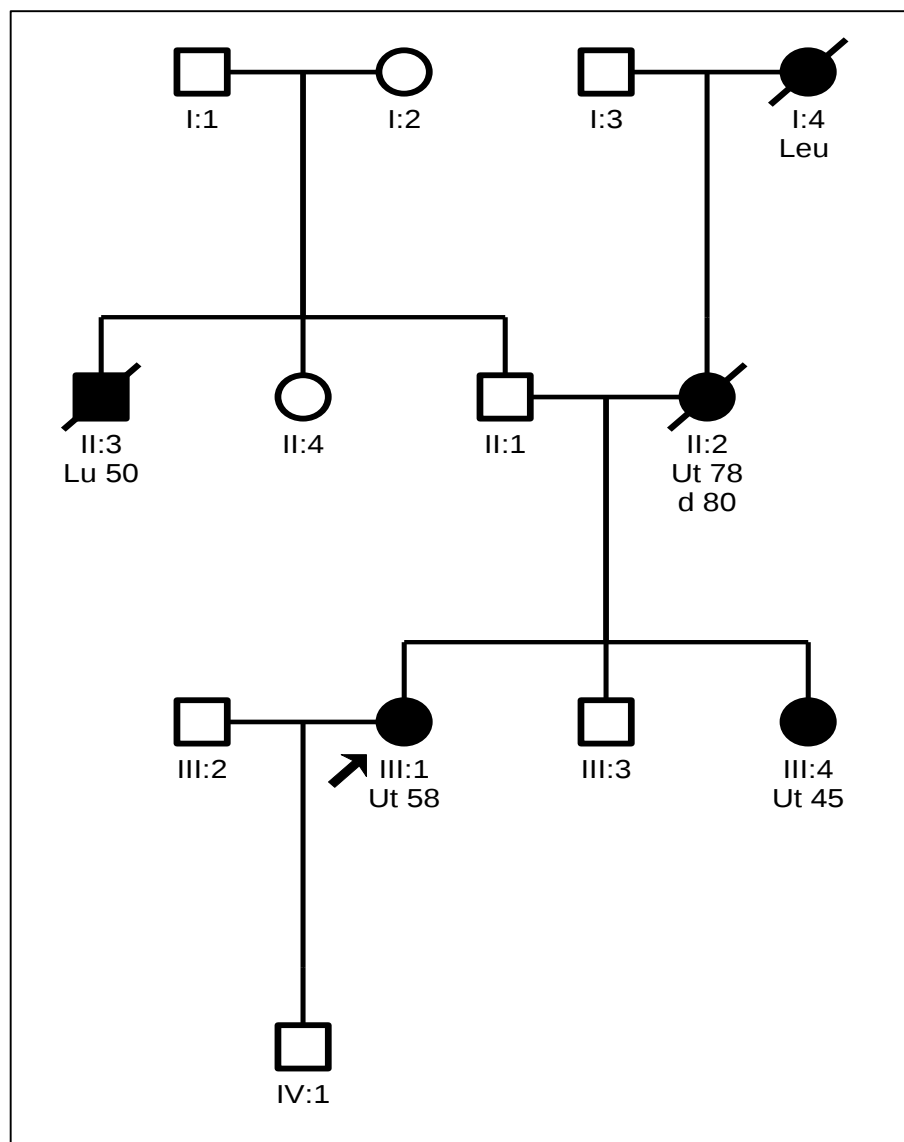
Probendam endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski pierādīts 69 gadu vecumā. Pēc aptaujas anketas, redzams, ka ģimenes ciltskokā endometrija vēzis sastopams sievietēm pa mātes līniju asinsradniecēm divās paaudzēs. Probanda mātei bija endometrija vēzis 64 gadu vecumā un divām mātes māsām un kuras saslimšanas brīdī bija līdz 50 gadu vecumam. Endometrija vēzis pirms 50 gadu vecuma diagnosticēts arī probanda māsai (49 gados). Vidējais vecums saslimšanas brīdī 58 gadi. Probanda tēvam bija plaušu vēzis pēc 30 gadu vecuma. Probendam veikta gēnu mutāciju noteikšana. Mutācijas noteiktas un atrastas divos gēnos – *MSH6*, *MLH1*. Imūnhistoķīmiskā izmeklēšana netika veikta, jo nebija pieejami parafina bloki ar veseliem un vēža audiem. Pēc ģenētisko izmeklējumu atbilžu saņemšanas uzaicina uz konsultāciju slimnieces abas māsas. Abām māsām veikta konsultācija un piedāvāta gēnu molekulārā izmeklēšana. Vienai māsai netika atrastas gēnu mutācijas. Otrai māsai atrasta mutācija *MSH6* gēnā.



3.8. att. Paciente R (Id.nr. C 492)

2. gadījums – paciente P. (Id.nr. D 419; skat. 3.9. attēlu)

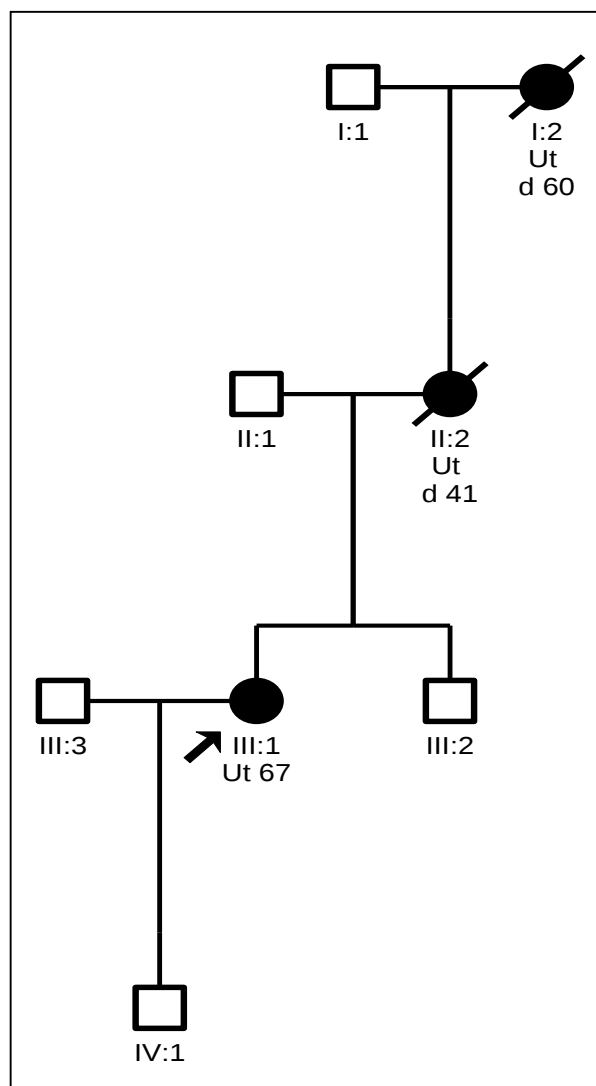
Probandam endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts 58 gadu vecumā. Slimnieces māšai endometrija vēzis diagnosticēts 45 gadu vecumā. Slimnieces mātei endometrija vēzis diagnosticēts 78 gadu vecumā. Vidējais vecums saslimšanas brīdī. Slimnieces tēva brālim plaušu vēzis 50 gadu vecumā. Slimnieces vecmāmiņai asins vēzis (saslimšanas sākuma vecums nezināms). Slimniecei pēc anketēšanas paņemts asins paraugs molekulārai izmeklēšanai. Atrod mutāciju *MSH2* gēnā. Veikta imūnhistoķīmiskā analīze veselo un vēža audu paraugos. Negatīvu proteīna ekspresiju nekonstatē.



3.9. att. Paciente P (Id.nr. D 419)

3. gadījums – paciente R. (Id.nr. C 458; skat. 3.10. attēlu)

Probandam endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts 67 gadu vecumā. Slimnieces mātei dzemdes vēzis pirms 40 gadu vecuma, jo māte mirusi 41 gadu vecumā. Slimnieces vecmāmiņai (mātes mātei) dzemdes vēzis, diagnozes vecuma paciente nezina, bet vecmāmiņa mirusi 60 gadu vecumā. Aptuvenais vidējais vecuma saslimšanas brīdī 55 gadi. Pacientei veikta asins parauga molekulārā izmeklēšana. Konstatē gēnu mutācijas *MSH2*, *MSH6* un *MLH1* gēnos. Veikta imūnhistoķīmiskā izmeklēšana veselo un vēža audu paraugos, negatīvu proteīna ekspresiju *MSH2* un *MSH6* gēnos nekonstatē.

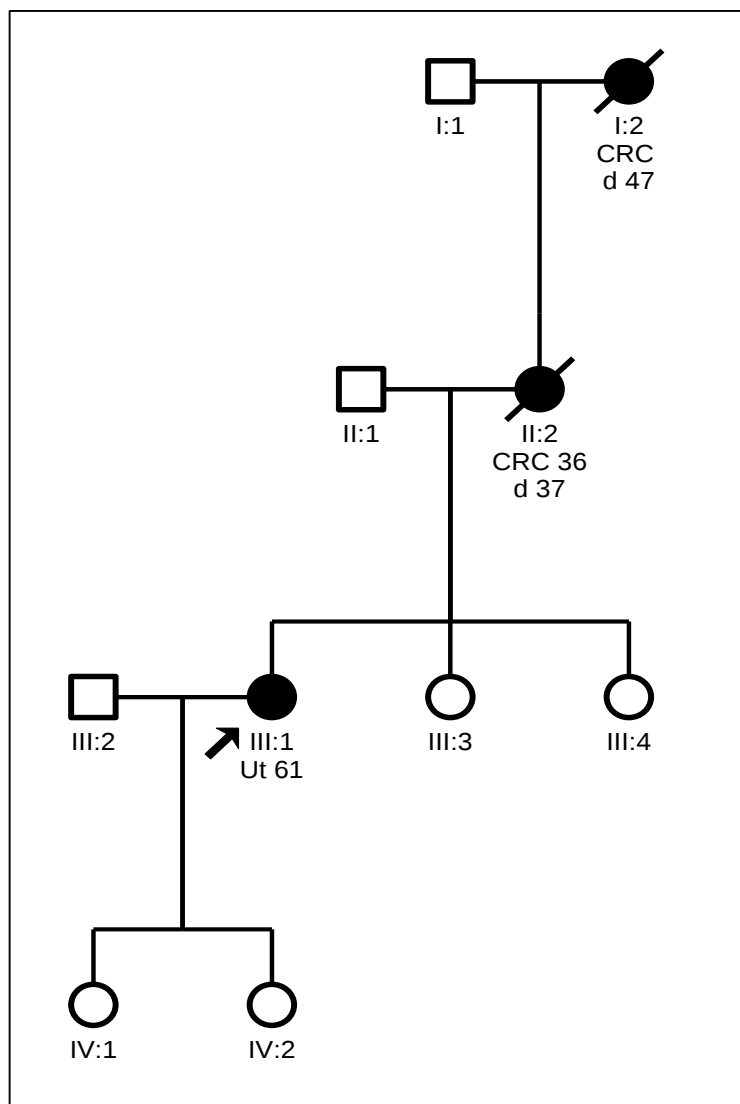


3.10. att. Paciente R (Id.nr. C 458)

3.4.2. HNPCC pozitīvas ģimenes ciltskoki

1. gadījums – paciente S. (Id.nr. D 167; skat. 3.11. attēlu)

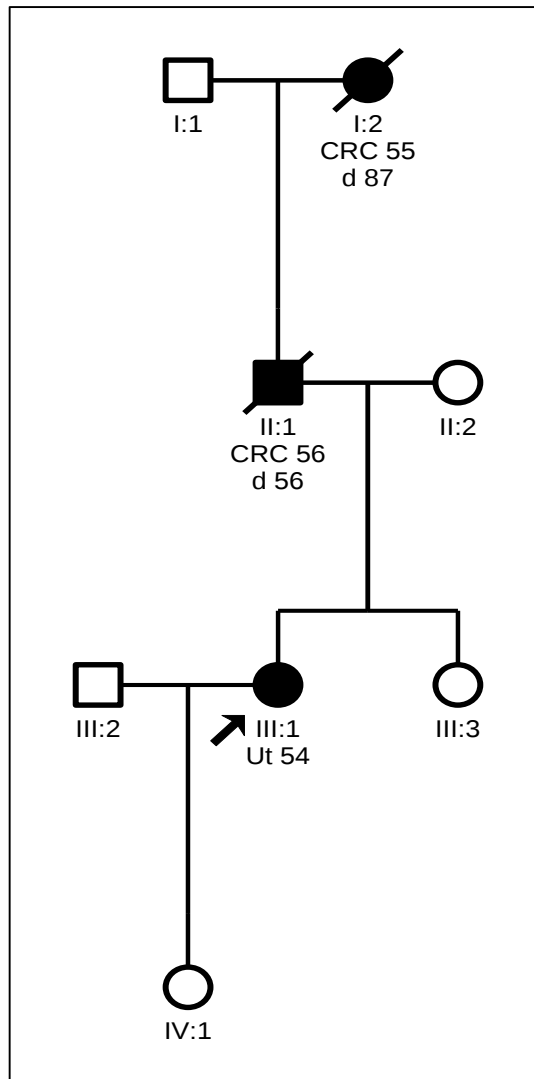
Pacientei endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts 61 gadu vecumā. Pacientes mātei resnās zarnas vēzis 36 gadu vecumā, mirusi 37 gadu vecumā. Pacientes vecmāmiņai (mātes mātei) arī resnās zarnas vēzis. Nav zināms vecums saslimšanas brīdī, bet vecmāmiņa mirusi 47 gadu vecumā. Aptuvenais vecums saslimšanas brīdī 47 gadi. Pacientei veikta asins parauga molekulārā izmeklēšana. Mutācija konstatēta *MLH1* gēnā, bet, lai noteiktu mutācijas *MSH2* un *MSH6* gēnā, bija nepieciešams papildus asins paraugs. Tā kā slimniece pēc 12 mēnešiem bija mirusi, atkārtoti paņemt asins paraugu nebija iespējams. Veselo un slimo audu paraugs imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai nebija pieejams.



3.11. att. Paciente S (Id.nr. D 167)

2. gadījums – paciente A. (Id.nr. F 004; skat. 3.12. attēlu)

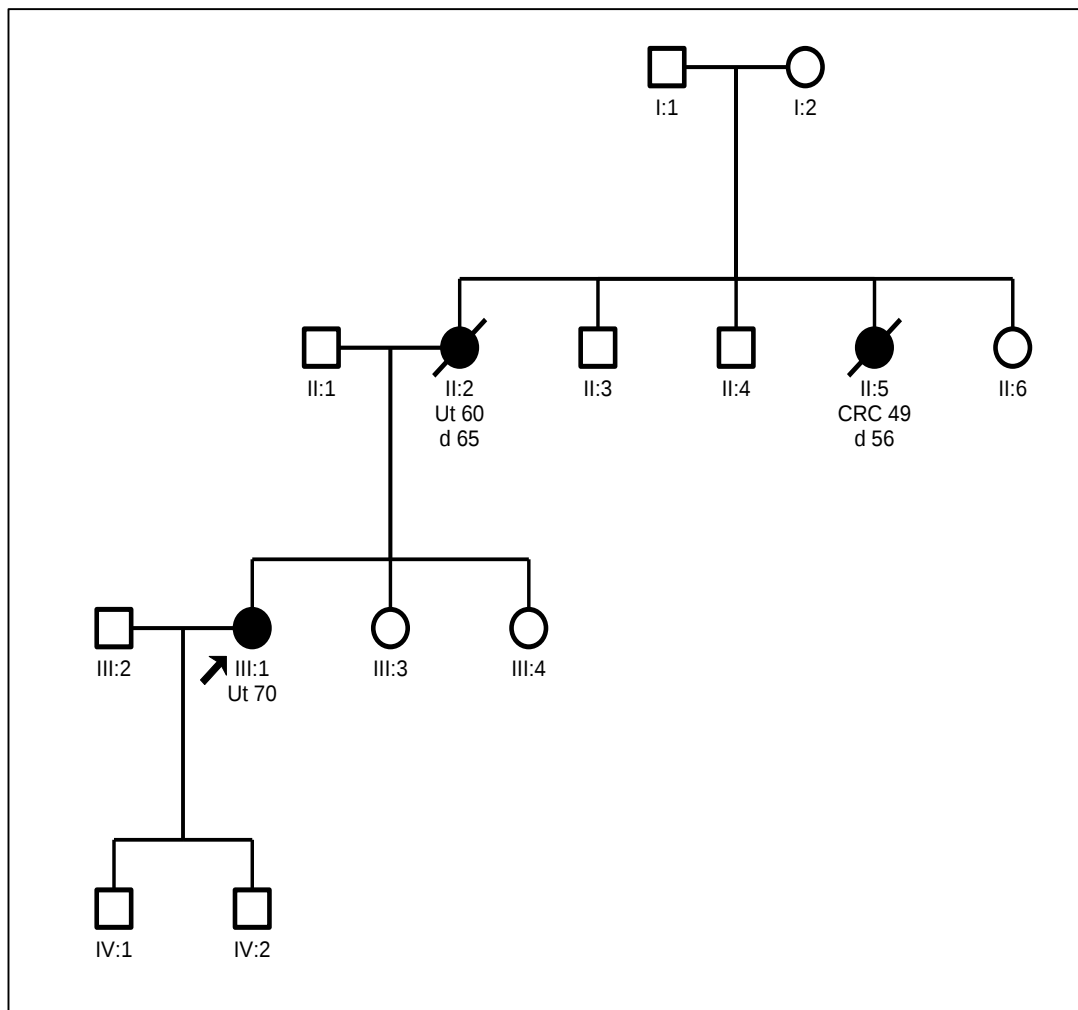
Pacientei endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts 54 gadu vecumā. Pacientes tēvam zarnu vēzis, miris 56 gadu vecumā. Pacientes vecmāmiņai (tēva mātei) zarnu vēzis 55 gadu vecumā. Molekulārā izmeklēšanā *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* gēnu mutācijas nekonstatē. Veselo un vēža audu paraugi imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai nav pieejami.



3.12. att. Paciente A (Id.nr. F 004)

3. gadījums – paciente P. (Id.nr. E 805; skat. 3.13. attēlu)

Pacientei endometrija vēzis pirmreizēji diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts 70 gadu vecumā. Pacientes mātei endometrija vēzis diagnosticēts 60 gadu vecumā, Pacientes mātes mātai kolorektālais vēzis 49 gadu vecumā. Vidējais vecums saslimšanas brīdī 59 gadi. Molekulārā izmeklēšanā *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* gēnu mutācijas nekonstatē. Veselo un vēža audu paraugi imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai nav pieejami.



3.13. att. Paciente P (Id.nr. E 805)

4. DISKUSIJA

Pēc literatūras datiem ir sastopami vairāki pētījumi par pārmantoto endometrija vēzi (Lynch et al., 1966; Hakala et al., 1991; Boltenberg et al., 1990). Lynch un līdzautori 1966. gadā. norāda par pētījumu, kurā 154 probandiem ar endometrija vēzi 20 (13,0%) gadījumos I pakāpes radniecēm konstatē līdzīgu simptomātiku (bojājumus). Literatūrā atrodams pētījums, kurā autori norāda par 4% gadījumu saistībā ar pārmantoto endometrija vēzi ģimenēs (mātēm un māsām), ievācot ģimenes onkoloģisko anamnēzi 51 pacientei ar endometrija vēzi (Boltenberg et al., 1990). Līdzīgā pētījumā cita autoru grupa atsevišķi izdala pacientes ar pārmantoto endometrija vēzi 8% gadījumu (Ollikainen et al., 2005).

Mūsu pētījumā piedalījās secīgi 704 pacientes, kurām bija pirmreizēji diagnosticēts endometrija vēzis un atbilstoši diagnostiskiem kritērijiem 19/704 (2,7%) ģimenēs konstatē endometrija vēzi I pakāpes radniecēm. Ja salīdzina ar literatūras datiem, tad mūsu iegūtie rezultāti ir nedaudz atšķirīgi, kas ir izskaidrojams ar daudz lielāku pacienšu skaita piesaisti pētījumam un līdz ar to, veidojot plašāku atlasu pēc visiem diagnostiskajiem kritērijiem un augstāku ticamību rezultātiem, t.i., 2–3 reizes procentuāli mazāks pārmantotā endometrija vēža pacientu skaits.

Literatūrā aprakstīti daudzu gadu pētījumi par HNPCC sindromu un tā saistību ar pārmantoto endometrija vēzi, norādot par to, ka endometrija vēzis ir otra biežākā lokalizācija šajās ģimenēs pēc zarnu vēža. Pēc vairāku autoru datiem risks saslimt ar endometrija vēzi dzīves laikā ir no 40 līdz 60% HNPCC sindroma ievaros (Aarnio et al., 1999; Dunlop et al., 1997). Literatūrā nav izdevies atrast plašākus pētījumus, kuros būtu iesaistīts liels skaits pacienšu ar primāru endometrija vēzi, saistībā ar ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datu analīzi, kā arī detalizētu molekulāru izmeklēšanu, kas liecinātu par pārmantotību šai pacientu grupai.

Mēs savā pētījumā piesaistījām 704 pacientes ar primāru ginekoloģisku vēzi, konkrēti, endometrija vēzi, četrus gadu laika periodā, lai pēc pārmantotā vēža diagnostiskiem kritērijiem noteiktu, cik bieži ģimenēs sastopams kā primārs pārmantots endometrija vēzis, ja vairākās paaudzēs vairākām sievietēm kārtas asinsradniecēm ir bijis endometrija vēzis, kā arī, cik bieži sastop pārmantotu endometrija vēzi HNPCC sindroma ietvaros. Arī literatūrā sastopamie aprakstītie pētījumu rezultāti kopumā liecina par autosomāli dominantu pārmantotību ģimenēs pacientēm ar endometrija vēzi (Lynch et al., 1966; Boltenberg et al., 1990; Ollikainen et al., 2005).

Pēc mūsu pētījuma datu analīzes eksistē ģenētiskie mehānismi, kuri atbilst pārmantotības tendencēm. Vienā no grupām (HEC s.s. un HEC l.o.) ietilpst pacientes, kuru ģimenēs trijām savstarpēji I pakāpes radniecēm – mātēm vai māsām pēc anamnēzes ir bijis endometrija vēzis, bet nesastop citas vēža lokalizācijas. Šajā grupā iedalītas 10/704 (1,42%) pacientes, turklāt HEC s.s. grupā vienai no ģimenes locekļiem endometrija vēzis konstatēts līdz 50 gadu vecumam. Mūsu pētījumā HEC s.s. esamība kā atsevišķs ģenētiskais modelis sakrīt ar līdzīgu datu attēlojumu arī citu autoru darbos (Boltenberg et al., 1990; Ollikainen et al., 2005).

Otrā grupā ar tādu pat ģenētisko modeli ir ģimenes, kurās kādam no I pakāpes radniekiem bijis kolorektālais vēzis, endometrija vēzis, olnīcu vēzis, atbilstoši Amsterdamas I vai Amsterdamas II kritērijiem. Mūsu pētījumā šiem diagnostiskiem kritērijiem atbilst 9/704 (1,28%) ģimenes. Ir aprakstīts pētījums, kurā 9 (3,1%) no 326 pacientēm arī konstatē tipiskas pazīmes HNPCC gadījumā (Prat et al., 2007). Pēc literatūras datiem kolorektālais vēzis ir 1–5% gadījumos ģimenēs ar HNPCC sindromu (Mecklin, 1987; Suomi et al., 1995). Literatūrā sastopamos vairākos pētījumos pacientēm ar Linča sindromu, endometrija vēža diagnoze sastopama no 1,8% līdz 2,1% (Goodfellow et al., 2003; Hampel et al., 2006; Ollikainen et al., 2005). HNPCC varētu būt viena no biežākām pārmantotām slimībām, tā biežums ir viens saslimšanas gadījums uz 200 un viens no 2000 gadījumiem populācijā (Kee and Collins, 1991). Endometrija vēzis ir otra biežākā lokalizācija ģimenēs ar HNPCC sindromu (Mecklin and Jarvinen, 1991; Marx, 1993; Watson and Lynch, 1993). Ņemot vērā to, ka pamatojoties uz vidējiem saslimstības rādītājiem ar endometrija vēzi Latvijā, mēs sava pētījuma laika periodā esam iesaistījuši vairāk nekā pusi no visiem endometrija vēža saslimšanas gadījumiem, mūsu iegūtie rezultāti atspoguļo pārmantotā endometrija vēža biežumu ģimenēs ar pozitīvu onkoloģisko anamnēzi – 10/704 (1,42%) HEC sindroma gadījumu un 9/704 (1,28%) HNPCC sindroma ietvaros.

Izņemot jau zināmo MMR gēnu mutācijas, kuras izraisa HEC, ir zināmi arī gēni ar mazu vai vidēju ietekmi uz saslimšanu, un tie visticamāk ir vairāku faktoru ietekmē (Spurdle et al., 2011; Long et al., 2012; Delahanty et al., 2013). Bet mūsu pētījumā mēs balstījāmies uz pacientiem ar Linča sindromu. Tāpat zināms, ka sporādisko endometrija vēzi biežāk diagnosticē agrīnā stadijā, bet apmēram 10–15 % gadījumos nāves cēlonis ir vēža izraisītas metastāzes. Vēl lielāks risks agrīnam audzēja recidīvam vai metastāzēm ir pacientēm ar Linča sindromu. Britu un dāņu pētnieki apraksta pētījumu, kurā piedalās 269 sievietes no ģimenēm ar Linča sindromu saistībā ar dzīvildzes izpēti programmu.

Programma paredz sievietēm no šīm ģimenēm, kurām līdz šim nav konstatēti iespējamie vēža simptomi, katru gadu veikt ultrasonogrāfisko izmeklēšanu. 2 sievietēm 6–24 mēnešu laikā pēc ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas konstatē izmaiņas. Veicot dzemdes dobuma abrāziju, pie normālas ultrasonogrāfiskas apskates, atklāts endometrija vēzis agrīnā stadijā (Dove et al., 2002).

Citā pētījumā Nīderlandē 41 sievietei ar Linča sindromu ģimenēs, veicot dzemdes dobuma aspirācijas biopsiju, konstatē atipiskas izmaiņas 3 gadījumos 8 mēnešus pēc normālas ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas (Rijcken et al., 2003). Līdzīgā pētījumā Somijā 175 sievietēm ar Linča sindromu ģimenēs veikta transvagināla ultrasonogrāfiskā izmeklēšana. No 11 skrīningpacientēm, 6 konstatēja pie aspirācijas biopsijas vēža izmaiņas pie normālas ultrasonogrāfiskās atbildes (Renkonen-Sinsalo et al., 2007). Savukārt amerikāņu pētnieki veikuši pētījumi 315 sievietēm, kurām bija konstatētas gēnu mutācijas. 61 sievietei tika veikta profilaktiska dzemdes ekstirpācija. Turpinot profilaktisko novērošanu 10 gadus, konstatē, ka 33% gadījumu sievietēm, kurām profilaktiskā ķirurģiska terapija nebija veikta, izveidojās endometrija vēzis (Schmeler et al., 2006).

Endometrija vēzi kopējā populācijā pēc vecuma biežāk diagnosticē no 55 līdz 75 gadu vecumam (Lynch et al., 1994). Visiem pārmantotajiem vēžiem raksturīgi tas, ka slimības sākums ir gados jaunākiem cilvēkiem (Lynch et al., 1966; Hakala et al., 1991; Benatti et al., 1993). Bet ir pētījumi, kuros norāda par pieaugošu pārmantotu endometrija vēža risku, pieaugot pacienšu vecumam pēc 70 gadiem līdz pat 71% (Hendriks et al., 2004). Pēc vairāku pētnieku grupu datiem pacientēm ar HNPPC sindromu, sievietes līdz 50 gadu vecumam, kurām diagnosticēts endometrija vēzis, mutāciju biežumu sastop no 4,9% līdz pat 9% gadījumu (Berends et al., 2003; Lu et al., 2005; Hampel et al., 2006).

Mēs savā pētījumā iekļāvām pacientes ar plašu vecuma diapazonu – no 30 gadiem līdz 85 gadiem. Atbilstoši pārmantotā endometrija vēža diagnostiskiem kritērijiem, 3 pacientes bija līdz 50 gadu vecumam diagnozes uzstādīšanas brīdī, bet pārējām 16 pacientēm 50 gadu vecuma robežu diagnozes uzstādīšanas brīdī nepārsniedza viņu I pakāpes radnieces. Tomēr, ja salīdzinām HEC grupas un sporādisko vēžu grupas pacienšu vecumu diagnozes uzstādīšanas brīdī, tad redzam, ka mūsu pētījumā līdz 50 gadiem HEC grupā ir 15,8% sievietes, bet sporādisko vēžu grupā uz pusi mazāk, t.i. 8,5%. Bet pēc 50 gadiem saslimstības rādītājos īpašas atšķirības nenovēro. Literatūrā ir atrodams pētījums, kurā autori (Prat et al., 2007) apraksta

pacientes ar pārmantoto endometrija vēzi, neizceļot 50 gadu vecuma robežu un norādot vidējo vecumu saslimšanas brīdī 61,8 un 65,3 gadi. Savukārt citā pētījumā (Hakala et al., 1991) autori norāda par vidējo vecumu slimības sākumā 48,3 gadi, novērošanā iekļaujot 26 pacientes. No kopējiem rezultātiem redzams, ka augstāks risks saslimt ar endometrija vēzi ir menopauzes vai postmenopauzes periodā, tai skaitā arī ar pārmantoto endometrija vēzi. Autoru grupa, veicot datu analīzi 13 Eiropas valstīs, ņemot vērā riska faktorus saslimšanai ar endometrija vēzi, noteica, ka vidējais vecums ir zem 55 gadiem (Bray et al., 2005).

Pēc mūsu pētījuma rezultātiem pārmantotā endometrija vēža grupas pacientēm endometrija vēzis diagnosticēts I stadijā 15/19 (78,9%) un tikai 1/19 (5,3%) pacientei bija II stadija. Ja izvērtējam iegūtos rezultātus salīdzinoši ar sporādisko vēžu grupu, tad konstatējam, ka diagnoze I stadijā pārmantotās grupas pacientēm uzstādīta ir biežāk nekā sporādiskā vēža grupā – 419 (61,2%). Pretēji, HEC grupas pacientes, kurām stadija nebija uzstādīta 3(15,8%) pacientēm, kas ir 2 reizes procentuāli augstāks radītājs kā grupā sporādiskie vēži – 60 (8,7%). Ja salīdzinām ar iepriekš minēto dažu autoru pētījuma rezultātiem, tad redzam, ka tieši I stadijā pārmantotā grupā ir relatīvi mazs gadījumu skaits 12 (60%) attiecībā pret sporādisko grupu 343 (77,6%), bet III stadijā rādītāji augstāki pārmantotā grupā 4 (20%) pretstatā sporādiskai grupai 24 (5,4%) (Hakala, 1991).

Attiecībā uz mūsu rezultātiem to varētu izskaidrot ar to, ka mēs iesaistījām pētījumā vairāk pacientes (704) un plašākā vecuma intervālā. Mūsu pētījumā lielākai daļai pacienšu diagnoze endometrija vēzis uzstādīta I stadijā 434/704. Ģimenes onkoloģiskā anamnēze tiek ievākta pēc iepriekš aprakstītajiem diagnostiskiem kritērijiem, bet ne visas pacientes precīzi zināja savu I vai II pakāpes radinieču iespējamās onkoloģiskās diagnozes. Tā kā biežāk I stadija tika diagnosticēta gados jaunākām pacientēm, tāpēc arī anamnēzi varēja ievākt precīzāku. Gados vecākām pacientēm, kuru mātes vai vecmāmiņas varēja būt slimojušas no 1940. gada līdz 1950. gadam neko konkrētāku par vēža diagnozi ģimenē nezināja atbildēt, jo minētajā laika periodā Latvijā ne vienmēr tā tika precīzi diagnosticēta. Vēlākā laika periodā, pēc Padomju Savienībā pieņemtiem ētiskās normas nosacījumiem, vēža diagnoze pacientam tika slēpta, un ģimenēs par onkoloģiskām saslimšanām atklāti netika runāts. Tādēļ mūsu rezultātos tieši lielāks pārmantotā endometrija vēža grupas pacienšu skaits ir I stadijā, kur pacientes ir gados jaunākas, salīdzinājumā ar citām stadijām.

Ja salīdzinām rezultātus ar citām ginekoloģiskā vēža lokalizācijām, kā arī krūts vēzi mūsu pētījuma laika periodā no 2006. gada līdz 2009. gadam, pacientēm, kuras ārstējušās Latvijas onkoloģijas centrā, tie ir sekojoši: I stadijā diagnoze olnīcu vēzis konstatēts 17,8% gadījumu, dzemdes kakla vēzis – 36,8% gadījumu, vulvas vēzis – 14,5% gadījumu, bet krūts vēzis – 26,9% gadījumu (Latvijas Veselības ekonomikas centrs, 2010). Redzam, ka pacientēm ar endometrija vēzi salīdzinoši agrīna diagnostika, ko var skaidrot ar to, ka slimnieces pēc primārā simptoma – asiņošana no dzimumceļiem, vēršas pie ginekologa pēc palīdzības, kā arī sievietes pievērš uzmanību saslimstībai ar onkoloģiskām slimībām ģimenē, tai skaitā endometrija vēža diagnoze kādai no ģimenes sievietēm.

Līdzīgi dati ir arī saistībā ar tumora histoloģisko diferenciaciju. Mūsu gadījumā pārmantotajā grupā G1 un G2 pacienšu skaits nedaudz pārsniedz rādītājus no sporādiskās grupas, bet kopumā dati ir tuvināti. Dažādu autoru aprakstīto zinātnisko darbu rezultātos arī nav īpašas atšķirības no mūsu datiem (Hakala et al., 1991; Berends et al., 2003). Kopumā pēc visiem šiem rezultātiem jāsecina, ka stadijai un audzēja diferenciacijas pakāpei nav būtiskas atšķirības pārmantotā endometrija vēža grupā un pārējām endometrija vēža pacientēm, kuras neietilpst šajā grupā.

Kopumā par vēža aktivitāti un terapijas efektivitāti var spriest pēc pacienšu dzīvildzes, recidīva vai metastāžu konstatēšanas dažādā laika periodā pēc terapijas. To ietekmē slimības stadija diagnozes uzstādīšanas brīdī. Arī histoloģiskai atradei ir būtiska nozīme vēža procesa attīstībā. Viena no noteicošajiem faktoriem piecu gadu dzīvildzē pacientēm ar endometrija vēzi ir slimības stadija: I stadijā piecu gadu dzīvildze ir 85–95%, II stadijā 75%, III stadijā 50% un IV stadijā 20% pēc ķirurģiskas ārstēšanas (Chiang, 2011). Lielākā daļā slimības recidīvu vai metastāzes konstatē 2 gadus pēc ārstēšanas. Pēc literatūras datiem ir zināms, ka lielāko pacientu skaitu ar endometrija vēzi sastāda pacientes agrīnā stadijā, bet apmēram 10–15 % no šīm pacientēm mirušas no vēža recidīva vai metastāzēm. Pirmajos divos gados mūsu pētījuma laikā (2006, 2007) konstatēts recidīvs vai metastāzes dažādos orgānos, kā arī otra lokalizācija pusei no pārmantotā endometrija vēža grupas pacientēm – 9 (47,4%) no 19. Tas liek domāt, par pārmantoto audzēju agresivitāti attiecībā pret pārējiem endometrija vēžiem populācijā, kaut arī pārmantotā vēža pacientēm salīdzinoši agrīna diagnostika un pielietota radikāla ārstēšana. Tā kā literatūras datu par līdzīgu atradi endometrija vēža pacientēm nav, tad nevar salīdzināt ar citiem pētījumiem.

Turpinot apskatīt rādītājus, mirstības ziņā līdz 36 mēnešiem bijusi lielāka pārmantotā endometrija vēža grupas pacientēm. Mirušas 6 (31,6%) no 19 herediārās grupas pacientēm saistībā ar vēža recidīvu vai metastāzēm. Pretstatā grupai sporādiskie vēži no 685 pacientēm mirušas 116 (16,8%). Dati liecina par to, ka mūsu pētījumā pārmantotie vēži ir ne tikai ar augstāku recidīvu vai metastāžu risku, bet arī mirstības rādītāji no slimības progresa ir augstāki nekā pacientēm no sporādiskās grupas, kuru diagnoze nav saistīta ar iespējamām gēnu mutācijām.

Literatūrā analizēta 5 gadu dzīvildze pēc vēža datu bāzes Nīderlandē. Salīdzināti dati dažāda vecuma un stadiju 50 pacientēm ar endometrija vēzi saistībā ar HNPCC sindromu attiecībā pret 100 pacientēm ar sporādisko endometrija vēzi, norādot ka 5 gadu dzīvildze abās grupās nav īpašas atšķirības. I stadijā HEC pacienšu dzīvildze 92%, bet sporādisko – 91%, bet III stadijā HEC pacienšu 5 gadu dzīvildze 72%, bet sporādisko – 50% (Boks et al., 2002).

Mūsu pētījuma rezultāti, norādot par augstāku mirstību HEC pacienšu grupā, var liecināt par vēža agresivitāti jau pašā diagnozes sākumā. Par to liecina arī lielāks skaits pārmantotā endometrija vēža grupas pacienšu ar slimības recidīvu un metastazēšanos attiecībā pret sporādisko grupu. Vēl to varētu izskaidrot ar iespējamu kļūdu diagnostikā. Latvijā endometrija vēža gadījumā tiek veikta totāla histerektomija ar olnīcu ekstirpāciju, bet limfadenektomiju veic gados jaunākām pacientēm bez blakus saslimšanām (līdz 50 gadu vecumam). Arī adipozitātes dēļ radikāla limfadenektomija ir tehniski apgrūtināta, bet endometrija vēža pacientes bieži ir ar paaugstinātu ķermea masu. Tā kā slimības stadiju nosaka pēc operācijas, tad nevar pilnībā izslēgt jau sākotnēju infiltrāciju sīkajos limfmezglos, kas varētu būt par cēloni, uzstādot mazāku slimības stadiju. Turklāt 2 no mirušajām pārmantotā endometrija vēža grupas pacientēm atbilstoši Amsterdamas II kritērijiem ir ar HNPCC l.o. sindromu, abas vecumā pēc 80 gadiem ar vairākām blakus saslimšanām, tādēļ operatīva terapija nebija veikta un arī terapijas efektivitāte un dzīvildzes prognoze bija sliktāka.

Turpmākā datu apkopojuma periodā, papildinot rezultātus par mirušajām pacientēm līdz 2013.g. 1.decembrim, būtiskas izmaiņas nenovēro. Abās grupās novēro līdzīgu mirušo pacientu skaitu palielinājumu. Tā kā pārmantotā endometrija vēža grupā ir salīdzinoši neliels pacienšu skaits, tas arī veido samērā augstu mirušo procentuālo skaitu. Ja salīdzina iegūtos datus līdz 2010.g. aprīlim un turpinājumā līdz 2013.g. decembrim, redzams, ka vairāku gadu laika intervālā būtiskas straujas izmaiņas

nenovēro. Varētu pieņemt, ka pie plašākas pārmantotā endometrija vēža grupas atlases ar lielāku pacienšu skaitu veidotos nelielas atšķirības saistībā ar dzīvildzi.

Lai saistītu HEC s.s. sindroma un HNPCC sindroma pacientēs ar pārmantotības faktoriem, nepieciešams veikt ne tikai detalizētu ģimenes I un II pakāpes asinsradnieku onkoloģiskās anamnēzes kolekciju, bet arī veikt molekulāro izmeklēšanu. Jau iepriekš literatūrā aprakstīti pētījumi pārmantotā nepolipozā kolorektālā vēžā gadījumā saistībā ar gēnu mutācijām *MLH1*, *MSH2* un *MSH6* gēnos pacientēm ar endometrija vēzi. Mutāciju biežums ģimenēs ar Linča sindromu un tālāku kolorektāla vēža attīstību no 85–90% ir sastopamas *MLH1* un *MSH2* gēnos, bet 10–15% – *MSH6* gēnos (Goodfellow et al., 2003; Quehenberger et al., 2005). HNPCC sindroma ietvaros pacientēm ar endometrija vēzi biežākas ir *MSH2* un *MSH6* gēnu mutācijas (Doll et al., 2008; Garg et al., 2009). Mutācijas *MSH6* gēnā novērojamas gados vecākām endometrija vēža pacientēm (pēc 55 gadiem) (Wagner et al., 2001). MSI bojājumi endometrija vēža pacientēm sastopami 75% gadījumu no visiem, kuri radušies HNPCC sindroma gadījumā (Prat et al., 2007; Matias-guiu et al., 2001). Literatūrā ir aprakstīti pētījumi, kuros noteikts iespējamais gēnu (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) mutāciju biežums. 58 endometrija vēža pacientēm, kuras diagnozes brīdī bija jaunākas par 50 gadiem pēc ģimenes onkoloģiskās anamnēzes ievākšanas, atbilstoši HNPCC sindromam bija 22 pacientes. 5 no 22 pacientēm atrod gēnu mutācijas: 1 – *MLH1*, 3 – *MSH2*, 1 – *MSH6* gēnā (Berends et al., 2003).

Mūsu pētījumā, ievērojot stingri definītvos nosacījumus, kopumā izmeklētas 11/19 (57,9%) pacientes, no kurām 6/11 (54,5%) gadījumos atrod gēnu mutācijas *MLH1* gēnā, 2/11 (18,2%) gadījumos – *MSH2* gēnā, bet 4/11 (36,4%) gadījumos – *MSH6* gēnā. Visām 4 pacientēm, kuras atbilst HEC s.s. sindromam, ar mutāciju *MSH6* gēnā atrod mutācijas arī *MLH1* gēnā, bet viena paciente ar mutāciju *MLH1* gēnā atbilst HNPCC sindromam. Tā kā mūsu pētījumā iekļautās pacientes ir bez vecuma ierobežojuma, arī vecākas par 50 gadiem, tad rezultāti ir līdzīgi salīdzinājumā ar citiem pētījumiem.

No pārmantotā endometrija vēža grupas imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai bija pieejami 7/19 (36,8%) pacientu veselo un vēža audu parafīna bloki, no kurām 3/19 (15,8%) pacientēm tika veikta gēnu mutāciju noteikšana. Nevienai no šīm pacientēm netika konstatēta negatīva gēnu proteīna ekspresija. 2/19 (10,5%) gadījumos no pārmantotās grupas atrod negatīvu proteīna ekspresiju, abas pacientes atbilst Amsterdamas II kritērijiem, bet ierobežoto finansiālo apsvērumu dēļ molekulārā

izmeklēšana šīm pacientēm nebija veikta. Negatīvu proteīna ekspresiju *MSH2* un *MSH6* gēnos atrod 37/102 (36,6%) sporādiskā vēža gadījumos. Salīdzinoši neliels pieejamo parafrīna bloku skaits nesniedz pilnīgu metodes efektivitātes atspoguļojumu. Pēc literatūras datiem imūnhistoķīmiskā izmeklēšana ir viena no metodēm, kura būtu mērķtiecīgi izmantojama gadījumos, lai veiktu precīzāku pārmantotā endometrija vēža diagnostiku, iepriekš veicot pacientu atlasu atbilstoši diagnostiskiem kritērijiem, mutāciju nesējiem, ievērojot pacienšu vecumu (no 50 līdz 60 gadiem) (Kwon et al., 2011).

Pētījumā izvirzītās hipotēzes ir apstiprinājušās – Latvijā ir satopami pārmantotā endometrija vēža sindroma raksturīgās mutācijas *MLH1*, *MSH2* un *MSH6* gēnos.

Darba autore apzinās, ka pētījums iegūtu no plašākas ģenētiskās un imūnhistoķīmiskās HEC un HEC susp. pacienšu analīzes (bija vairāku pacienšu atteikumi DNS ģenētiskai analīzei). Diemžēl to nevarēja veikt iecerētā apjomā ierobežotā finansējuma un parafrīna bloku apgrūtinātās pieejamības dēļ.

Turpmākā pētījuma darbība būtu saistāma ar HEC un HNPCC pozitīvo pacienšu novērošanu tālākā laika periodā, lai izvērtētu dzīvildzi un slimības remisijas periodu, kā arī sadarbība ar pacienšu I pakāpes asinsradniecēm, t.sk. asins paraugu molekulārā izmeklēšana, lai noteiktu iespējamo mutāciju esamību un nepieciešamības gadījumā sniegtu konsultācijas par iespējamiem riska faktoriem un tālākās rīcības taktiku.

5. SECINĀJUMI

1. Analizējot klīniskās īpatnības ģimenēs ar onkoloģisko anamnēzi, kā arī ģimenēs, kurās I vai II pakāpes radiniekiem nav bijis vēzis, netika noteiktas statistiski ticamas atšķirības starp sporādiskā un pārmantotā endometrija vēža pacientu grupām pēc vecuma, stadijas un vēža diferenciācijas pakāpes.
2. Pārmantotā endometrija vēža incidence secīgi hospitalizēto endometrija vēža pacientu grupā Latvijā ir 2,7% (95% CI: 1,7–4,2%).
3. Pārmantoto endometrija vēža sindromu Latvijā predisponē mutācijas *MSH2* un *MSH6* gēnos.
4. *MSH2* un *MSH6* gēna proteīna ekspresijas trūkums imūnhistoķīmiskā izmeklēšanā nepietiekoši efektīvs atlases kritērijs, lai atklātu jaunus *MSH2* un *MSH6* gēna konstitucionālo mutāciju nēsātājus secīga hospitalizēto endometrija vēža pacienšu grupā Latvijā.
5. Sporādiskā endometrija vēža grupā ir labāka dzīvildze nekā pārmantotā endometrija vēža grupai.

6. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS

1. Ģimenes ārstam un ginekologam jāievāc rūpīga ģimenes onkoloģiskā anamnēze visām endometrija vēža pacientēm.
2. Jāveic ģimenes onkoloģiskās anamnēzes izvērtēšana un jāidentificē ģimenes, kas atbilst pārmantotā endometrija vēža diagnostiskiem kritērijiem (Amsterdamas kritērijiem).
3. Ģimenēm, kuras atbilst pārmantotā endometrija vēža diagnostiskiem kritērijiem (Amsterdamas kritērijiem), jāsniedz atbilstošas profilaktiskās rekomendācijas.
4. Ģimenēs, kuras atbilst pārmantotā endometrija vēža diagnostiskiem kritērijiem (Amsterdamas kritērijiem), slimu pacienšu ģimenes locekļiem jāpiedāvā pilna *MSH6*, *MSH2* un *MLH1* gēna izmeklēšana.
5. Ģimenēs ar pierādītu *MSH2*, *MSH6* vai *MLH1* gēnu mutāciju jāpiedāvā mutācijas noteikšanu veselajiem asinsradiniekiem un agresīvāki profilaktiskie un ārstnieciskie pasākumi visiem veselajiem un slimajiem mutāciju nēsātājiem.
6. Rekomendēt ginekoloģisko apskati vienu reizi gadā, ultrasonogrāfisko izmeklēšanu vienu reizi gadā asinsradinieciem ar pierādītu *MSH2*, *MSH6* un *MLH1* gēnu mutāciju. Ja ultrasonogrāfiskajā izmeklēšanā konstatēta endometrija hiperplāzija, veikt endometrija morfoloģisko izmeklēšanu.
7. Pēc izmeklējumu rezultātiem personai izskaidrot saslimstības risku ar endometrija vēzi, piedāvāt veikt radikālu dzemdes ekstirpāciju.
8. Personām no ģimenēm ar pierādītu HEC s.s. sindromu gēnu mutāciju, kurām izmeklējumos mutācija netika atklāta, nav jāveic atbilstošie profilaktiskie pasākumi.
9. *MSH2* un *MSH6* gēnu proteīnu ekspresijas imūnhistoķīmiska izmeklēšana ar sekojošu *MSH6* un *MSH2* gēnu sekvenēšanu rekomendējama ģimenēs, kurās novēro HEC un HNPCC sindromu ar audzēja agregāciju.

7. AUTORA PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI

Pilni raksti recenzējamās izdevumos

1. **Svampāne L.**, Strumfa I., Berzina D., Svampans M., Miklasevics E., Gardovskis J. Epidemiological analysis of hereditary endometrial cancer in a large study population. Arch Gynecol Obstet, 289: 1093–1099, 2014.
2. **Švampāne L.**, Štrumfa I., Irmejs A., Borošenko V., Miklaševičs E., Gardovskis J. Pārmantotā endometrija vēža diagnostisko sindromu klīnisko datu analīze. RSU Zinātniskie raksti 2009. Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija. 2010, 283–288.
3. Gardovskis J., Štrumfa I., Miklaševičs E., Irmejs A., Trofimovičs G., Vjaters E., Borošenko V., Melbārde-Gorkuša I., Gardovskis A., Vanags A., Ābele A., Subatniece S., Bitiņa M., **Švampāne L.**, Žestkova J., Bērziņa D., Aksenoka K., Boka V., Puķītis A., Stāka A., Tihomirova L. Pārmantotie audzēji, to klīniskā un molekulārā izpēte, profilakses un agrīnas diagnostikas stratēģijas izstrāde. Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības (zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas), Rīga, 2009, 57–66.
4. Gardovskis J., Štrumfa I., Miklaševičs E., Irmejs A., Trofimovičs G., Vjaters E., Borošenko V., Melbārde-Gorkuša I., Gardovskis A., Vanags A., Ābele A., Subatniece S., Bitiņa M., **Švampāne L.**, Žestkova J., Bērziņa D., Aksenoka K., Boka V., Puķītis A., Stāka A., Tihomirova L. Epidemiological, clinical, molecular features and early detection strategy of most frequent hereditary cancers in Latvia. Proc. Latvian Acad.Sci. Section B, 2009, 63, 131–140.
5. **Švampāne L.**, Irmejs A., Štrumfa I., Miklaševičs E., Gardovskis J. Pārmantotais endometrija vēzis – onkoloģiskās anamnēzes datu analīze I un II pakāpes radiniekiem. RSU Zinātniskie raksti 2008. Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija. 2009, 138–144.
6. **Švampāne L.**, Irmejs A., Gardovskis J., Miklaševičs E. Pārmantotais endometrija vēzis – ģimenes onkoloģiskās anamnēzes, sākotnējo klīnisko un histoloģisko datu analīze. RSU Zinātniskie raksti 2007. Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija. 2008, 142–144.
7. **Švampāne L.**, Irmejs A., Gardovskis J., Miklaševičs E. Pārmantotais endometrija vēzis (ģimenes onkoloģiskās anamnēzes analīze). RSU Zinātniskie

raksti 2006. Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes.

Stomatoloģija. Farmācija. 2007, 157–159.

8. **Svampane L.**, Irmejs I., Miklasevics E., Gardovskis J. Hereditary endometrial cancer – analysis of the family cancer history. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2006, pp.8–11.

Tēzes

1. **Svampane L.**, Nesterenko E., Strumfa I., Irmejs A., Miklasevics E., Gardovskis J. Endometrial adenocarcinoma, genetic analysis in cancer families. *Int J Gynecol Cancer*, Volume 21, Supplement 3, October 2011.
2. **Švampāne L.**, Štrumfa I., Miklaševičs E., Bērziņa D., Gardovskis J. Ģimenes onkoloģiskās anamnēzes un DNS molekulārās izmeklēšanas loma agrīna parmantotā endometrija vēža diagnostikā. 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2011., 274.
3. Bērziņa D., Borošenko V., **Švampāne L.**, Žestkova J., Kalniete D., Subatniece S., Gardovskis J., Miklaševičs E. Mutāciju noteikšana mlh1 un msh2 gēnos HNPCC un HEC slimniekiem. 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2010., 251.
4. Kalniete D., Borošenko V., **Švampāne L.**, Žestkova J., Bērziņa D., Irmejs A., Subatniece S., Gardovskis J., Trofimovičs G., Miklaševičs E. msh2 un mlh1 gēnu lielo delēciju un insērciju sastopamība pacientiem ar HNPCC sindromu. 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2010., 252.
5. **Svampane L.**, Nesterenko E., Strumfa I., Irmejs A., Miklasevics E., Gardovskis J. Hereditary endometrial cancer risk in a family. *Int J Gynecol Cancer*, Volume 19, Supplement 2, October 2009, 356.
6. Bērziņa D., Žestkova J., Borošenko V., **Švampāne L.**, Irmejs A., Kalniete D., Trofimovičs G., Gardovskis J., Miklaševičs E. MSH2 gēna mutācijas msh2 IVS5+3 A>T biežums starp pacientiem ar HNPCC un HEC. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2009., 174
7. Borošenko V., Irmejs A., Melbarde-Gorkusa I., Gardovskis A., Pavars M., **Svampane L.**, Vanags A., Strumfa I., Miklasevics E., Trofimovics G., Gardovskis J. Initial results of colorectal cancer determined low penetrance

- genes reasearch in Latvia. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2009., 175.
8. **Švampāne L.**, Irmejs A., Borošenko V., Miklaševičs E., Gardovskis J. Klīnisko datu analīze pārmantotā endometrija vēža gadījumā. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2009., 176.
 9. **Švampāne L.**, Irmejs A., Štrumfa I., Gardovskis J. Endometrija vēža slimnieču ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datu analīze. 2008. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2008., 164.
 10. **Švampāne L.**, Irmejs A., Gardovskis J. Pārmantotais endometrija vēzis – ģimenes onkoloģiskās anamnēzes, klīnisko un histoloģisko datu analīze. 2007. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2007.
 11. **Švampāne L.**, Irmejs A., Gardovskis J. Pārmantotā endometrija vēža ģimenes onkoloģiskās anamnēzes, klīnisko un histoloģisko datu analīze. 4.Latvijas Ķirurģijas kongress, 31.05.– 01.06. 2007.
 12. **Svampane L.**, Irmejs A., Gardovskis J. Hereditary endometrial cancer study in Latvia – first analysis of the family cancer history. 2007. Abstract from ESGO (European Society of Gynaecological oncology), Berlin, Germany.
 13. Irmejs A., **Svampane L.**, Gardovskis J., Miklasevics E. First results on hereditary endometrial cancer study in Latvia. Cancer and Genetics, Lund University Hospital, 2006, p. 23.

Ziņojumi par pētījuma tēmu

1. **Svampane L.**, Nesterenko E., Strumfa I., Irmejs A., Miklasevics E., Gardovskis J. Endometrial adenocarcinoma, genetic analysis in cancer families. 6. Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu kongress, Rīga, Latvija, 14.10–15.10.2011.
2. **Svampane L.**, Nesterenko E., Strumfa I., Irmejs A., Miklasevics E., Gardovskis J. Endometrial adenocarcinoma, genetic analysis in cancer families. 17th International meeting of the European Society of Gynaecological oncology (ESGO), Milan, Italy, 11.09.–14.09.2011.
3. **Švampāne L.**, Štrumfa I., Miklaševičs E., Bērziņa D., Gardovskis J. Ģimenes onkoloģiskās anamnēzes un DNS molekulārās izmeklēšanas loma agrīnā pārmantotā endometrija vēža diagnostikā. 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2011.

4. **Švampāne L.** Endometrija vēzis – saistība ar ģimenes onkoloģisko anamnēzi. Latvijas onkoginekologu asociācijas sēde, 27.03.2009.
5. **Švampāne L.,** Irmejs A., Štrumfa I., Gardovskis J. Endometrija vēža slimnieču ģimenes onkoloģiskās anamnēzes datu analīze. 2008. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2008.
6. **Švampāne L.,** Irmejs A., Gardovskis J. Pārmantotais endometrija vēzis – ģimenes onkoloģiskās anamnēzes, klīnisko un histoloģisko datu analīze. 2007. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2007.
7. **Švampāne L.,** Irmejs A., Gardovskis J. Pārmantotā endometrija vēža ģimenes onkoloģiskās anamnēzes, klīnisko un histoloģisko datu analīze. 4. Latvijas Ķirurģijas kongress, 31.05.– 01.06. 2007.
8. **Svampane L.,** Irmejs A., Gardovskis J. Hereditary endometrial cancer study in Latvia – first analysis of the family cancer history. 15th International meeting of the European Society of Gynaecological oncology (ESGO), Berlin, Germany, 28.10.–01.11.2007.
9. **Švampāne L.** Pārmantotā endometrija vēža raksturojums. SIA RAKUS Zinātniskā konference „Onkoloģijas jaunumi 2007”. 02.11.2007.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Aarnio M., Mecklin J. P., Aaltonen L. A., Nystrom-Lahti M., Jarvinen H. J. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int. J. Cancer*. 1995 Dec; 64(6): 430–433.
2. Aarnio M., Sankila R., Pukkala E., Salovaara R., Aaltonen L. A., Chapelle A. de la, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int. J. Cancer*. 1999 Apr; 81(2): 214–218.
3. Agresti A., Coull B. A. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. *Am. Stat*. 1998 May; 52(2): 119–126.
4. American Cancer Society. Detailed Guide: Endometrial Cancer Facts and Figures 2011. Atlanta, G. A: American Cancer Society; 2011.
5. Bakkum-Gamez J. N., Gonzalez-Bosquet J., Laack N. N., Mariani A., Dowdy S. C. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin. Proc*. 2008 Jan; 83(1): 97–112.
6. Bandera C. A., Boyd J. The molecular genetics of endometrial carcinoma. *Prog. Clin. Biol. Res*. 1997; 396: 185–203.
7. Banno K., Susumu N., Yanokura M., Hirao T., Iwata T., Hirasawa A., et al. Association of HNPCC and endometrial cancers. *Int. J. Clin. Oncol*. 2004 Aug; 9(4): 262–269.
8. Benatti P., Sassatelli R., Roncucci L., Pedroni M., Fante R. D., Gregorio C., et al. Tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and in families with “suspected HNPCC”. A population-based study in northern Italy. Colorectal Cancer Study Group. *Int. J. Cancer*. 1993 May; 54(3): 371–377.
9. Berends M. J., Wu Y., Sijmons R. H., Sluis T. van der, Ek W. B., Ligtenberg M. J. et al. Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. *J. Clin. Oncol*. 2003 Dec; 21(23): 4364–4370.
10. Bergsjö P., Kolstad P. The ABO blood groups and cancer of the female genital tract. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1962 Jan; 41(4): 397–404.
11. Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol*. 1983 Feb; 15(1): 10–17.

12. Boks D. E., Trujillo A. P., Voogd A. C., Morreau H., Kenter G. G., Vasen H. F. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2002 Nov; 102(2): 198–200.
13. Boland C. R., Troncale F. J. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann. Intern. Med.* 1984 May; 100(5): 700–701.
14. Boltenberg A., Furgyk S., Kullander S. Familial cancer aggregation in cases of adenocarcinoma corporis uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990; 69(3): 249–258.
15. Boring C. C., Squires T. S., Tong T. Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin*. 1991; 41(1): 19–36.
16. Boyd J. A., Barrett J. C. Genetic and cellular basis of multistep carcinogenesis. *Pharmacol. Ther.* 1990; 46(3): 469–486.
17. Bray F., Dos Santos Silva I., Moller H., Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 May; 14(5): 1132–1142.
18. Brinton L. A., Berman M. L., Mortel R., Twiggs L. B., Barrett R. J., Wilbanks G. D., et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992 Nov; 167(5): 1317–1325.
19. Burks R. T., Kessis T. D., Cho K. R., Hedrick L. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Oncogene*. 1994 Apr; 9(4): 1163–1166.
20. Callahan R., Campbell G. Mutations in human breast cancer: an overview. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989 Dec; 81(23): 1780–1786.
21. Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003 Apr; 348(17): 1625–1638.
22. Cancer Research UK. Uterine (womb) cancer statistics. 2014. Pieejams: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/uterus/>
23. Carpi A. Nucleic Acids. Visionlearning. 2003; BIO-1(1).
24. Catasus L., Gallardo A., Cuatrecasas M., Prat J. Concomitant PI3K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod. Pathol.* 2009 Apr; 22(4): 522–529.
25. Centre for Epidemiology. Cancer incidence in Sweden 1996. Stockholm: The National Board of Health and Welfare; 1998.

26. Chadwick R. B., Pyatt R. E., Niemann T. H., Richards S. K., Johnson C. K., Stevens M. W., et al. Hereditary and somatic DNA mismatch repair gene mutations in sporadic endometrial carcinoma. *J. Med. Genet.* 2001 Jul; 38(7): 461–466.
27. Chiang J. W. Uterine Cancer Treatment & Management. 2011. Pieejams: <http://www.mdguidelines.com/cancer-uterine>
28. Cohn D. E., Basil J. B., Venegoni A. R., Mutch D. G., Rader J. S., Herzog T. J., et al. Absence of PTEN repeat tract mutation in endometrial cancers with microsatellite instability. *Gynecol. Oncol.* 2000 Oct; 79(1): 101–106.
29. Courneya K. S., Karvinen K. H., Campbell K. L., Pearcey R. G., Dundas G., Capstick V., et al. Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol. Oncol.* 2005 May; 97(2): 422–430.
30. Couturier J. Uterus: Endometrial carcinoma. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 1999 Jan; 3(2): 103–104.
31. Delahanty R. J., Xiang Y. B., Spurdle A., Beeghly-Fadiel A., Long J., Thompson D., et al. Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013 Feb; 22(2): 216–223.
32. Deligdisch L., Holinka C. F. Endometrial carcinoma: two diseases? *Cancer Detect. Prev.* 1987; 10(3-4): 237–246.
33. Demmer LA. Cancer Genetics. 2005. Pieejams: <http://ocw.tufts.edu/Content/20/lecturenotes/300759/>
34. Di Cristofano A., Ellenson L. H. Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2007; 2: 57–85.
35. Doll A., Abal M., Rigau M., Monge M., Gonzalez M., Demajo S., et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008 Feb; 108(3-5): 221–229.
36. Dove-Edwin I., Boks D., Goff S., Kenter G. G., Carpenter R., Vasen H. F., et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002 Mar; 94(6): 1708–1712.
37. Drake A. C., Campbell H., Porteous M. E., Dunlop M. G. The contribution of DNA mismatch repair gene defects to the burden of gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(3): 262–277.

38. Dunlop M. G., Farrington S. M., Carothers A. D., Wyllie A. H., Sharp L., Burn J., et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1997 Jan; 6(1): 105–110.
39. Fearon E. R., Jones P. A. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development. *FASEB J.* 1992 Jul; 6(10): 2783–2790.
40. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990 Jun; 61(5): 759–767.
41. Fishel R. The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: revising the mutator hypothesis. *Cancer Res.* 2001 Oct; 61(20): 7369–7374.
42. Garg K., Soslow R. A. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2009 Aug; 62(8): 679–684.
43. Goel A., Arnold C. N., Niedzwiecki D., Chang D. K., Ricciardiello L., Carethers J. M., et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res.* 2003 Apr; 63(7): 1608–1614.
44. Goodfellow P. J., Buttin B. M., Herzog T. J., Rader J. S., Gibb R. K., Swisher E., et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003 May; 100(10): 5908–5913.
45. Grimes D. A., Economy K. E. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995 Jan; 172(1 Pt 1): 227–235.
46. Gruber S. B., Thompson W. D. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996 Jun; 5(6): 411–417.
47. Gruenigen V. E. von, Tian C., Frasure H., Waggoner S., Keys H., Barakat R. R. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006 Dec; 107(12): 2786–2791.
48. Gurin C. C., Federici M. G., Kang L., Boyd J. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Jan; 59(2): 462–466.
49. Hakala T., Mecklin J. P., Forss M., Jarvinen H., Lehtovirta P. Endometrial carcinoma in the cancer family syndrome. *Cancer.* 1991 Oct; 68(7): 1656–1659.

50. Hampel H., Frankel W., Panescu J., Lockman J., Sotamaa K., Fix D., et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006 Aug; 66(15): 7810–7817.
51. Hankinson S. E., Colditz G. A., Hunter D. J., Spencer T. L., Rosner B., Stampfer M. J. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 80(4): 708–714.
52. Hauser I. J., Weller C. V. A further report on the cancer family of Warthin. *Am. J. Cancer.* 1936; 27: 434–449.
53. Hecht J. L., Mutter G. L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2006 Oct; 24(29): 4783–4791.
54. Hendriks Y. M., Wagner A., Morreau H., Menko F., Stormorken A., Quehenberger F., et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology.* 2004 Jul; 127(1): 17–25.
55. Henson D. E., Fielding L. P., Grignon D. J., Page D. L., Hammond M. E., Nash G., et al. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. Members of the Cancer Committee. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1995 Dec; 119(12): 1109–1112.
56. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M., Garshell J., Miller D., Altekruse S. F., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011.
57. Hsu S. M., Raine L., Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 1981 Apr; 29(4): 577–580.
58. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. 2010. Pieejams: <http://globocan.iarc.fr/>
59. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57(1): 43–66.
60. Jersey Shore University Medical Center. Hereditary Cancer Risk Program. 2013. Pieejams: <http://www.jerseyshoreuniversitymedicalcenter.com/JSUMC/services/cancercenter/>
61. Karamurzin Y., Rutgers J. K. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009 May; 28(3): 239–255.

62. Kauff N. D. How should women with early-onset endometrial cancer be evaluated for lynch syndrome? *J. Clin. Oncol.* 2007 Nov; 25(33): 5143–5146.
63. Kee F., Collins B. J. How prevalent is cancer family syndrome? *Gut.* 1991 May; 32(5): 509–512.
64. Kiernan J. A. *Histological and histochemical methods: theory and practice.* 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 405–410.
65. Knudson A. G. Cancer genetics. *Am. J. Med. Genet.* 2002 Jul; 111(1): 96–102.
66. Knudson A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1971 Apr; 68(4): 820–823.
67. Kolodner R. D., Hall N. R., Lipford J., Kane M. F., Morrison P. T., Finan . J., et al. Structure of the human MLH1 locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for mlh1 mutations. *Cancer Res.* 1995 Jan; 55(2): 242–248.
68. Kolodner R. D., Hall N. R., Lipford J., Kane M. F., Rao M. R., Morrison P., et al. Structure of the human MSH2 locus and analysis of two Muir-Torre kindreds for msh2 mutations. *Genomics.* 1994 Dec; 24(3): 516–526.
69. Kolodner R. D., Marsischky G. T. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1999 Feb; 9(1): 89–96.
70. Kumar V., Cotran R. S., Robbins L. *Basic Pathology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1997.
71. Kunkel T. A., Erie D. A. DNA mismatch repair. *Annu. Rev. Biochem.* 2005; 74: 681–710.
72. Kurman R. J., Kaminski P. F., Norris H. J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul; 56(2): 403–412.
73. Kwon J. S., Scott J. L., Gilks C. B., Daniels M. S., Sun C. C., Lu K. H. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2011 Jun; 29(16): 2247–2252.
74. Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs. Statistikas dati par 2011.gadu. 2012. Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>
75. Latvijas Veselības ekonomikas centrs. Statistikas dati par 2009.gadu. 2010. Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>
76. Latvijas Vēža slimnieku reģistrs. 2008.

77. Lax S. F. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology*. 2007 Feb; 39(1): 46–54.
78. Lax S. F. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*. 2004 Mar; 444(3): 213–223.
79. Li G. M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008 Jan; 18(1): 85–98.
80. Li G. M. The role of mismatch repair in DNA damage-induced apoptosis. *Oncol. Res*. 1999; 11(9): 393–400.
81. Liu B., Nicolaides N. C., Markowitz S., Willson J. K., Parsons R. E., Jen J., et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nat. Genet*. 1995 Jan; 9(1): 48–55.
82. Liu B., Parsons R., Papadopoulos N., Nicolaides N. C., Lynch H. T., Watson P., et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat. Med*. 1996 Feb; 2(2): 169–174.
83. Liu F. S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007 Mar; 46(1): 26–32.
84. Liu T., Tannergard P., Hackman P., Rubio C., Kressner U., Lindmark G., et al. Missense mutations in hMLH1 associated with colorectal cancer. *Hum. Genet*. 1999 Nov; 105(5): 437–441.
85. Llobet D., Pallares J., Yeramian A., Santacana M., Eritja N., Velasco A., et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J. Clin. Pathol*. 2009 Sep; 62(9): 777–785.
86. Lohman T. M., Bjornson K. P. Mechanisms of helicase-catalyzed DNA unwinding. *Annu. Rev. Biochem*. 1996; 65: 169–214.
87. Long J., Zheng W., Xiang Y. B., Lose F., Thompson D., Tomlinson I., et al. Genome-wide association study identifies a possible susceptibility locus for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2012 Jun; 21(6): 980–987.
88. Lu K. H., Dinh M., Kohlmann W., Watson P., Green J., Syngal S., et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar; 105(3): 569–574.
89. Lu K. H., Schorge J. O., Rodabaugh K. J., Daniels M. S., Sun C., Soliman P. T., et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J. Clin. Oncol*. 2007 Nov; 25(33): 5158–5164.

90. Lurie G., Gaudet M. M., Spurdle A. B., Carney M. E., Wilkens L. R., Yang H. P., et al. The obesity-associated polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 and endometrial cancer risk in non-Hispanic white women. *PLoS ONE*. 2011; 6(2): e16756.
91. Lynch H. T., Casey M. J., Shaw T. G., Lynch J. F. Hereditary Factors in Gynecologic Cancer. *Oncologist*. 1998; 3(5): 319–338.
92. Lynch H. T., Chapelle A de la. Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003 Mar; 348(10): 919–932.
93. Lynch H. T., Chapelle A de la. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J. Med. Genet*. 1999 Nov; 36(11): 801–818.
94. Lynch H. T., Kimberling W., Albano W. A., Lynch J. F., Biscione K., Schuelke G. S., et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource. *Cancer*. 1985 Aug; 56(4): 934–938.
95. Lynch H. T., Krush A. J. Cancer family “G” revisited: 1895–1970. *Cancer*. 1971 Jun; 27(6): 1505–1511.
96. Lynch H. T., Krush A. J., Larsen A. L., Magnuson C. W. Endometrial carcinoma: multiple primary malignancies, constitutional factors, and heredity. *Am. J. Med. Sci*. 1966 Oct; 252(4): 381–390.
97. Lynch H. T., Lynch J., Conway T., Watson P., Coleman R. L. Familial aggregation of carcinoma of the endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1994 Jul; 171(1): 24–27.
98. Lynch H. T., Lynch J. F. Lynch syndrome: history and current status. *Dis. Markers*. 2004; 20(4-5): 181–198.
99. Lynch H. T., Shaw M. W., Magnuson C. W., Larsen A. L., Krush A. J. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch. Intern. Med*. 1966 Feb; 117(2): 206–212.
100. Magriples U., Naftolin F., Schwartz P. E., Carcangiu M. L. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 1993 Mar; 11(3): 485–490.
101. Marra G., Boland C. R. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J. Natl. Cancer Inst*. 1995 Aug; 87(15): 1114–1125.
102. Marx J. New colon cancer gene discovered. *Science*. 1993 May; 260(5109): 751–752.

103. Matias-Guiu X., Catus L, Bussaglia E., Lagarda H., Garcia A., Pons C., et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum. Pathol.* 2001 Jun; 32(6): 569–577.
104. Mecklin J. P. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 1987 Nov; 93(5): 1021–1025.
105. Mecklin J. P., Jarvinen H. J. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer.* 1991 Sep; 68(5): 1109–1112.
106. MedlinePlus. Endometrial cancer: MedlinePlus Medical Encyclopedia. 2012. Pieejams: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000910.htm>
107. Meyer L. A., Broaddus R. R., Lu K. H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009 Jan; 16(1): 14–22.
108. Millar A. L., Pal T., Madlensky L., Sherman C., Temple L., Mitri A., et al. Mismatch repair gene defects contribute to the genetic basis of double primary cancers of the colorectum and endometrium. *Hum. Mol. Genet.* 1999 May; 8(5): 823–829.
109. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K., Kikuchi-Yanoshita R., Muraoka M., Yasuno M., et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat. Genet.* 1997 Nov; 17(3): 271–272.
110. Modica I., Soslow R. A., Black D., Tornos C., Kauff N., Shia J. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007 May; 31(5): 744–751.
111. Modrich P., Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu. Rev. Biochem.* 1996; 65: 101–133.
112. Moradi T., Nyren O., Bergstrom R., Gridley G., Linet M., Wolk A., et al. Risk for endometrial cancer in relation to occupational physical activity: a nationwide cohort study in Sweden. *Int. J. Cancer.* 1998 May; 76(5): 665–670.
113. Health National Cancer Institute at the National Institutes of. Endometrial Cancer Prevention (PDQ®). 2012. Pieejams: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/endometrial/HealthProfessional/page3
114. Norbury C. J., Hickson I. D. Cellular responses to DNA damage. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 367–401.
115. Okuda T., Sekizawa A., Purwosunu Y., Nagatsuka M., Morioka M., Hayashi M., et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int.* 2010; 2010: 984013.

116. Ollikainen M., Abdel-Rahman W. M., Moisio A. L., Lindroos A., Kariola R., Jarvela I., et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J. Clin. Oncol.* 2005 Jul; 23(21): 4609–4616.
117. Olson S. H., Vena J. E., Dorn J. P., Marshall J. R., Zielezny M., Laughlin R., et al. Exercise, occupational activity, and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol.* 1997 Jan; 7(1): 46–53.
118. Parc Y. R., Halling K. C., Burgart L. J., McDonnell S. K., Schaid D. J., Thibodeau S. N., et al. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *Int. J. Cancer.* 2000 Apr; 86(1): 60–66.
119. Park J. G. Cancer incidence in Korea, 1999–2001. Goyang: National Cancer Center; 2005.
120. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003 Mar; 21(6): 1174–1179.
121. Peltomaki P., Vasen H. F. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1997 Oct; 113(4): 1146–1158.
122. Prat J., Gallardo A., Cuatrecasas M., Catasus L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology.* 2007 Feb; 39(1): 72–87.
123. Quehenberger F., Vasen H. F., Houwelingen H. C van. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J. Med. Genet.* 2005 Jun; 42(6): 491–496.
124. Ramachandran S., Deshpande O., Roseman C. C., Rosenberg N. A., Feldman M. W., Cavalli-Sforza L. L. Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 Nov; 102(44): 15942–15947.
125. Rantanen E., Hietala M., Kristoffersson U., Nippert I., Schmidtke J., Sequeiros J., et al. What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008 Apr; 16(4): 445–452.
126. Renkonen-Sinisalo L., Butzow R., Leminen A., Lehtovirta P., Mecklin J. P., Jarvinen H. J. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int. J. Cancer.* 2007 Feb; 120(4): 821–824.

127. Rijcken F. E., Mourits M. J., Kleibeuker J. H., Hollema H., Zee A. G van der. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2003 Oct; 91(1): 74–80.
128. Risinger JL, Berchuck A., Kohler M. F., Watson P., Lynch H. T., Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Nov; 53(21): 5100–5103.
129. Rodriguez-Bigas M. A., Boland C. R., Hamilton S. R., Henson D. E., Jass J. R., Khan P. M., et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997 Dec; 89(23): 1758–1762.
130. Rosenberg L., Palmer J. R., Zauber A. G., Warshauer M. E., Lewis JL., Strom B. L., et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1994 Apr; 139(7): 654–661.
131. Ross D., Whitehead M. Hormonal manipulation and gynaecological cancer: the tamoxifen dilemma. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1995 Feb; 7(1): 63–68.
132. Ryan A. J., Susil B., Jobling T. W., Oehler M. K. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res.* 2005 Oct; 322(1): 53–61.
133. Saletti P., Edwin I. D., Pack K., Cavalli F., Atkin W. S. Microsatellite instability: application in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2001 Feb; 12(2): 151–160.
134. Samuelson E., Hedberg C., Nilsson S., Behboudi A. Molecular classification of spontaneous endometrial adenocarcinomas in BDII rats. *Endocr. Relat. Cancer.* 2009 Mar; 16(1): 99–111.
135. Sandles L. G. Familial endometrial adenocarcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Mar; 41(1): 167–171.
136. Sandles L. G., Shulman L. P., Elias S., Photopulos G. J., Smiley L. M., Posten W. M., et al. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol. Oncol.* 1992 Nov; 47(2): 167–171.
137. Schildkraut J. M., Risch N., Thompson W. D. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am. J. Hum. Genet.* 1989 Oct; 45(4): 521–529.
138. Schmeler K. M., Lu K. H. Gynecologic cancers associated with Lynch syndrome/HNPCC. *Clin Transl Oncol.* 2008 Jun; 10(6): 313–317.

139. Schmeler K. M., Lynch H. T., Chen L. M., Munsell M. F., Soliman P. T., Clark M. B., et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jan; 354(3): 261–269.
140. Shafiee M. N., Khan G., Ariffin R., Abu J., Chapman C., Deen S., et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol. Oncol.* 2014 Jan; 132(1): 248–253.
141. Shin H. R., Jung K. W., Won Y. J., Park J. G. 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry: based on registered data from 139 hospitals. *Cancer Res Treat.* 2004 Apr; 36(2): 103–114.
142. Shoff S. M., Newcomb P. A. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1998 Aug; 148(3): 234–240.
143. Sorosky JJ. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb; 111(2 Pt 1): 436–447.
144. Spurdle A. B., Thompson D. J., Ahmed S., Ferguson K., Healey C. S., O'Mara T., et al. Genome-wide association study identifies a common variant associated with risk of endometrial cancer. *Nat. Genet.* 2011 May; 43(5): 451–454.
145. Stojic L., Brun R., Jiricny J. Mismatch repair and DNA damage signalling. *DNA Repair (Amst.)*. 2004; 3(8-9): 1091–1101.
146. Suomi R., Hakala-Ala-Pietila T., Leminen A., Mecklin J. P., Lehtovirta P. Hereditary aspects of endometrial adenocarcinoma. *Int. J. Cancer.* 1995 Jul; 62(2): 132–137.
147. Taylor N., Mutch D. G. Gynecologic manifestations of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. From inherited to sporadic disease. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2006 Jan; 20(1): 85–94.
148. Tiraby J. G., Fox M. S. Marker discrimination in transformation and mutation of pneumococcus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1973 Dec; 70(12): 3541–3545.
149. Tucker T., Friedman J. M. Pathogenesis of hereditary tumors: beyond the “two-hit” hypothesis. *Clin. Genet.* 2002 Nov; 62(5): 345–357.
150. Vasen H. F., Offerhaus G. J., Hartog Jager F. C den., Menko F. H., Nagengast F. M., Griffioen G., et al. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int. J. Cancer.* 1990 Jul; 46(1): 31–34.

151. Vasen H. F., Watson P., Mecklin J. P., Jass J. R., Green J. S., Nomizu T., et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res.* 1994; 14(4B): 1675–1678.
152. Vasen H. F., Watson P., Mecklin J. P., Lynch H. T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 Jun; 116(6): 1453–1456.
153. Vasen H. F., Wijnen J. T., Menko F. H., Kleibeuker J. H., Taal B. G., Griffioen G., et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology.* 1996 Apr; 110(4): 1020–1027.
154. Vassileva V., Millar A., Briollais L., Chapman W., Bapat B. Apoptotic and growth regulatory genes as mutational targets in mismatch repair deficient endometrioid adenocarcinomas of young patients. *Oncol. Rep.* 2004 Apr; 11(4): 931–937.
155. Vassileva V., Millar A., Briollais L., Chapman W., Bapat B. Genes involved in DNA repair are mutational targets in endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer Res.* 2002 Jul; 62(14): 4095–4099.
156. Vessey M. P., Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives—findings in a large cohort study. *Br. J. Cancer.* 1995 Jun; 71(6): 1340–1342.
157. Villani G., Tanguy Le Gac N. Interactions of DNA helicases with damaged DNA: possible biological consequences. *J. Biol. Chem.* 2000 Oct; 275(43): 33185–33188.
158. Vogelstein B., Fearon E. R., Hamilton S. R., Kern S. E., Preisinger A. C., Leppert M., et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988 Sep; 319(9): 525–532.
159. Vogelstein B., Fearon E. R., Kern S. E., Hamilton S. R., Preisinger A. C., Nakamura Y., et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science.* 1989 Apr; 244(4901): 207–211.
160. Vogelstein B., Kinzler K. W. The multistep nature of cancer. *Trends Genet.* 1993 Apr; 9(4): 138–141.
161. Wagner A., Hendriks Y., Meijers-Heijboer E. J., Leeuw W. J de., Morreau H., Hofstra R., et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J. Med. Genet.* 2001 May; 38(5): 318–322.

162. Warthin A. Heredity with reference to carcinoma: As shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch. Intern. Med.* 1913; XII(5): 546–555.
163. Watson J. D., Crick F. H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953 Apr; 171(4356): 737–738.
164. Watson P., Lynch H. T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993 Feb; 71(3): 677–685.
165. Watson P., Vasen H. F., Mecklin J. P., Jarvinen H., Lynch H. T. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am. J. Med.* 1994 Jun; 96(6): 516–520.
166. Westin S. N., Broaddus R. R., Deng L., McCampbell A., Lu K. H., Lacour R. A., et al. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol. Ther.* 2009 Nov; 8(22): 2126–2135.
167. Weston A., Willey J. C., Modali R., Sugimura H., McDowell E. M., Resau J., et al. Differential DNA sequence deletions from chromosomes 3, 11, 13, and 17 in squamous-cell carcinoma, large-cell carcinoma, and adenocarcinoma of the human lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989 Jul; 86(13): 5099–5103.
168. Whelan A. J., Babb S., Mutch D. G., Rader J., Herzog T. J., Todd C., et al. MSI in endometrial carcinoma: absence of MLH1 promoter methylation is associated with increased familial risk for cancers. *Int. J. Cancer.* 2002 Jun; 99(5): 697–704.
169. Wijnen J., Leeuw W de., Vasen H., Klift H van der., Moller P., Stormorken A., et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat. Genet.* 1999 Oct; 23(2): 142–144.
170. Wilson E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *JASA.* 1927 Jun; 22(158): 209–212.
171. Woerner S. M., Kloor M., Knebel Doeberitz M von., Gebert JF. Microsatellite instability in the development of DNA mismatch repair deficient tumors. *Cancer Biomark.* 2006; 2(1-2): 69–86.
172. World Cancer Research Fund International. Endometrial cancer (cancer of the lining of the womb) statistics. 2012. Pieejams: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/endometrial-cancer-cancer-lining-womb-statistics>
173. Zhou B. B., Elledge S. J. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature.* 2000 Nov; 408(6811): 433–439.

174. Zhou X. P., Kuismanen S., Nystrom-Lahti M., Peltomaki P., Eng C. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Hum. Mol. Genet.* 2002 Feb; 11(4): 445–450.

PATEICĪBAS

Darba tapšanā iesaistīti daudzi cilvēki, kuriem vēlos pateikt vislielāko paldies par padomu, atbalstu un līdzdalību.

Vēlos pateikties sava darba vadītājam, *Dr. habil. med.* profesoram Jānim Gardovskim, kurš veicināja mana darba virzību un, neskatoties uz aizņemtību, sniedza man nepieciešamās konsultācijas, cilvēcisku iejūtību un pacietību darba radīšanas procesā. Sirsnīgs paldies par palīdzību, darbu uzsākot, par nepieciešamām ievirzēm darba plānošanā un darba virzībā PSKUS Krūts slimību centra vadītājam, *Dr. med.* Arvīdam Irmejam, un RSU Patoloģijas katedras vadītājai, *Dr. med.* asoc. profesorei Ilzei Štrumfai. Ļoti liels paldies visam PSKUS CL Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļas kolektīvam par atbalstu un pretimnākšanu nepieciešamajās situācijās. Vissirsnīgākā pateicība Onkoloģijas institūta direktoram, *Dr. biol.* prof. Edvīnam Miklaševičam, par nesavtīgu palīdzību un padomu gan publikāciju, gan promocijas darba tapšanā.

Gribu pateikt paldies savam darba kolektīvam Latvijas Onkoloģijas centrā, īpaši māsiņai Ilonai Babrei, kura vairāku gadu garumā veica asins paraugu ņemšanu. Vismīļākie pateicības vārdi manai ģimenei, īpaši dēlam Mārtiņam, kurš man palīdzēja pēdējo publikāciju un promocijas darba tehniskajā noformēšanā.