



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE



PĀRMANTOTS PROSTATAS VĒZIS

EPIDEMIOLOĢISKĀS, KLĪNISKĀS UN MOLEKULĀRĀS ĪPATNĪBAS LATVIJĀ

Dr. Andris Ābele

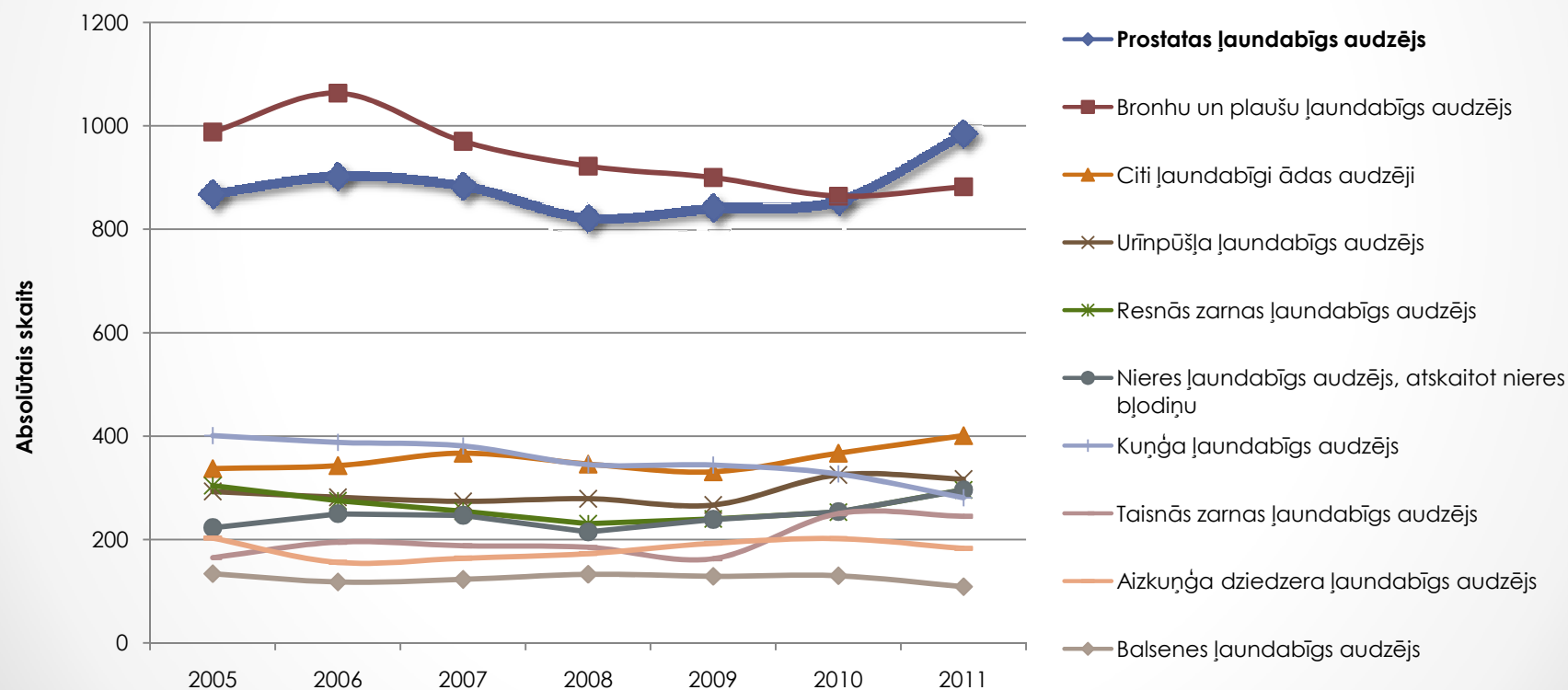
01-Nov-2012



Darbs tapis ar Eiropas Sociālā Fonda līdzfinansētā projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.

AKTUALITĀTE ^{1/7}

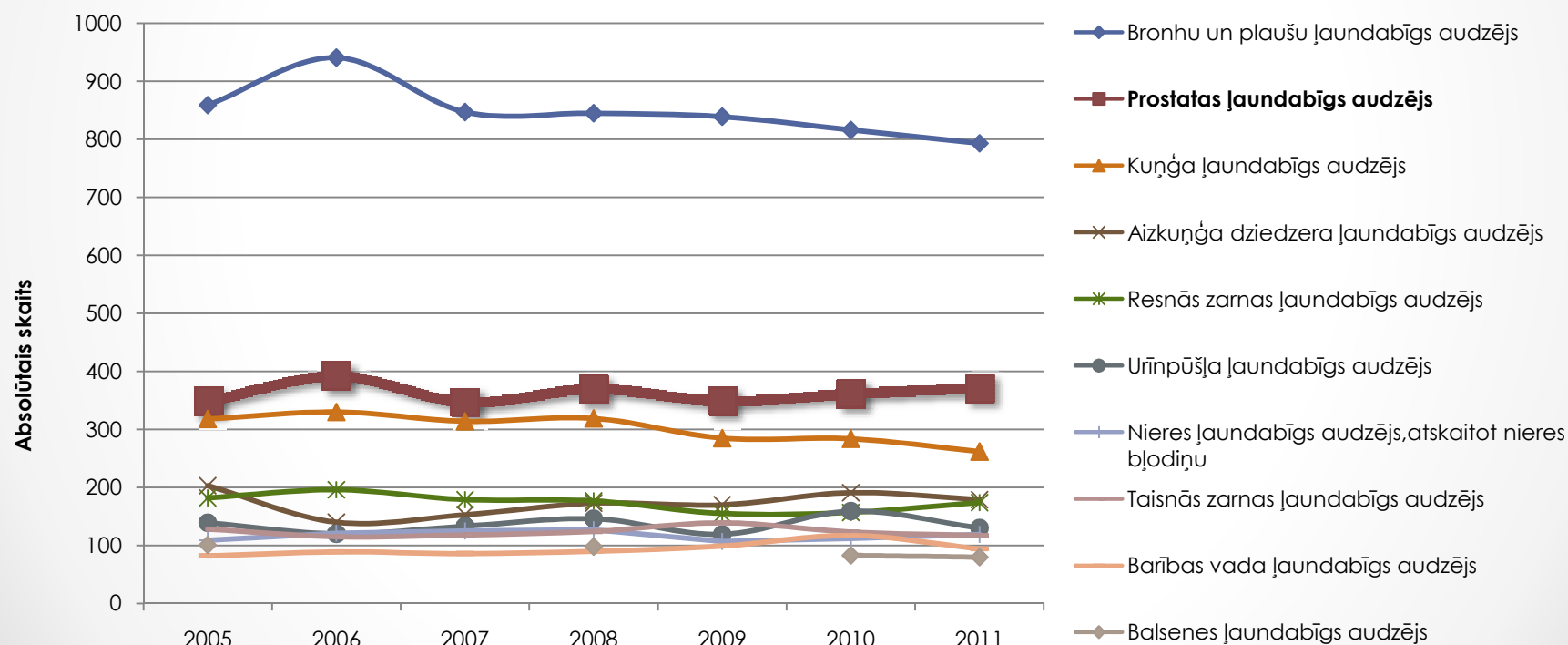
2011. gadā prostatas vēzis Latvijā ierindojas pirmajā vietā vīriešu jauni diagnosticēto ļaundabīgo audzēju grupā.



Vīriešiem 10 biežāk reģistrētās ļaundabīga audzēja lokalizācijas 2005 – 2011 gados, Onkoloģija, Latvijas Republikas Slimību profilakses un kontroles centrs, 10/08/2012

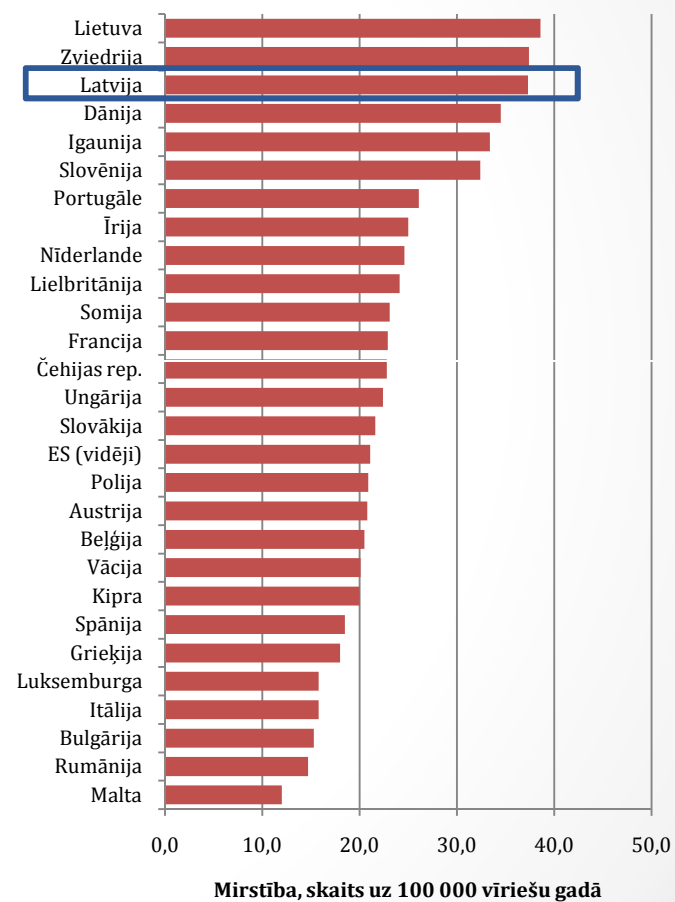
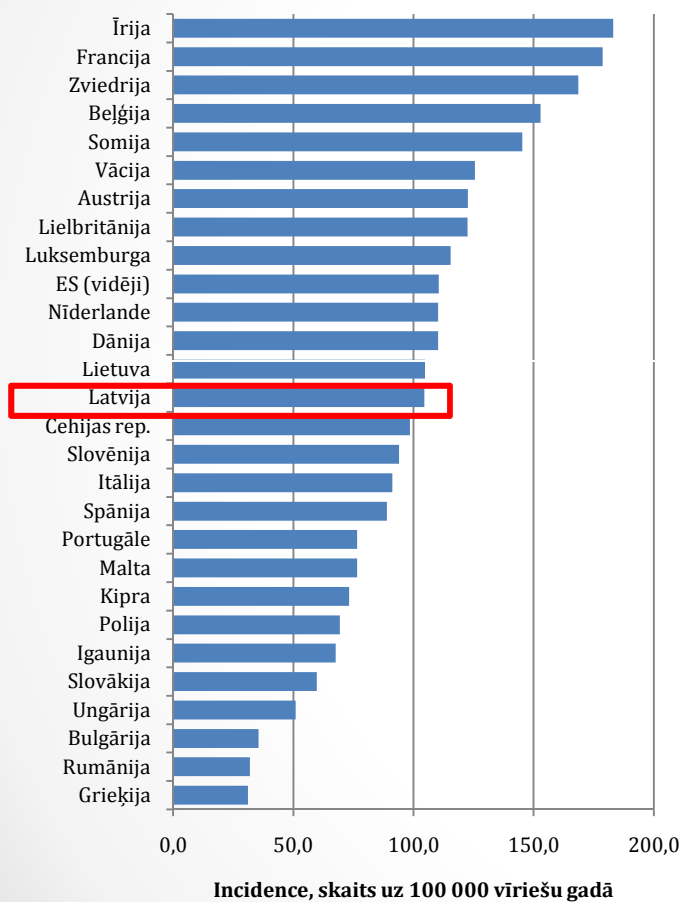
AKTUALITĀTE 2/7

Mirstība no prostatas vēža Latvijā ierindojas otrajā vietā vīriešu ļaundabīgo audzēju grupā aiz bronhu un plaušu vēža.



Vīriešiem 10 biežāk reģistrētās ļaundabīga audzēja nāves cēloņa lokalizācijas 2005 – 2011 gados, Onkoloģija, Latvijas Republikas Slimību profilakses un kontroles centrs, 10/08/2012

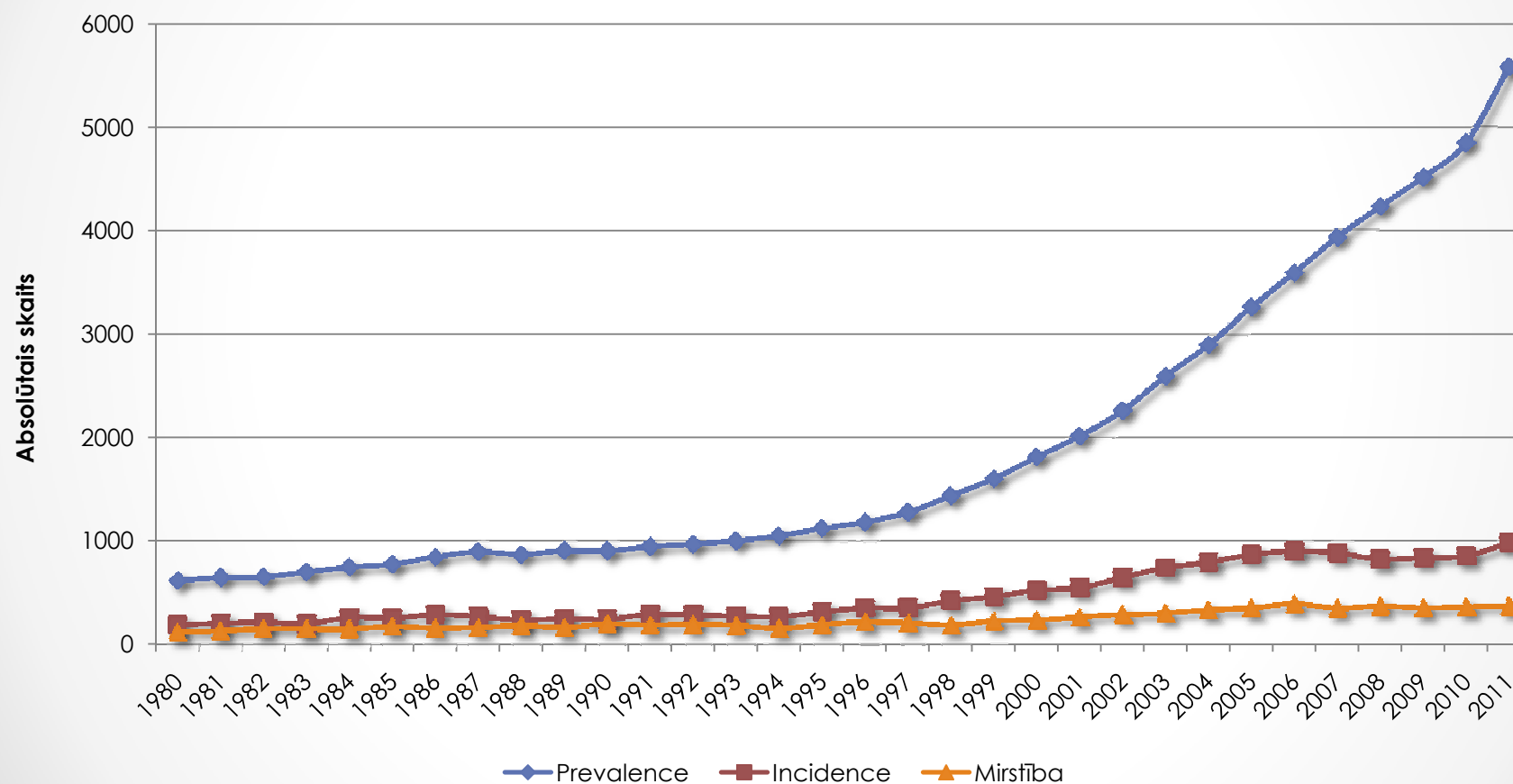
AKTUALITĀTE 3/7



Prostatas vēža vecuma standartizētā incidence un mirstība Eiropā, 2008. gads

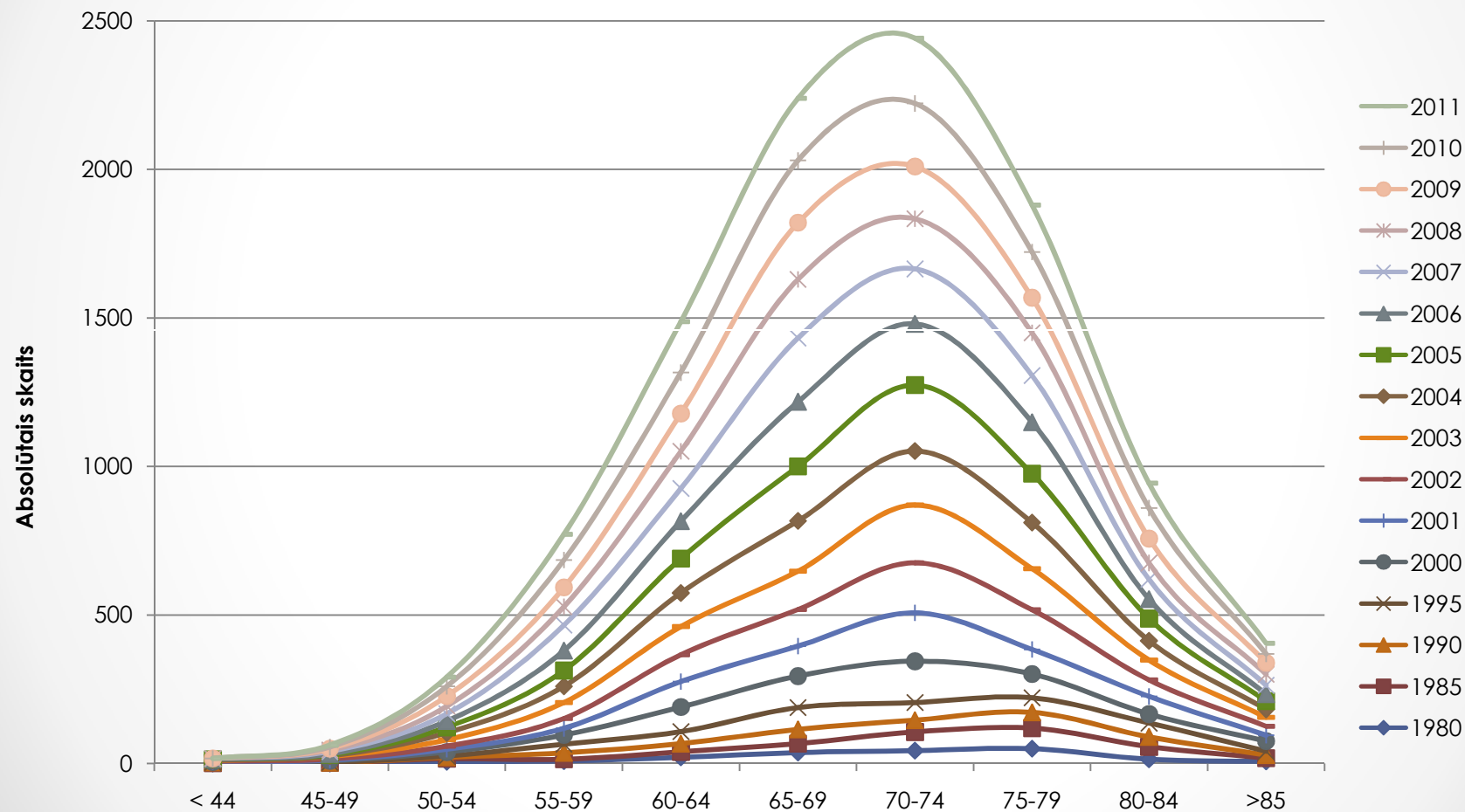
Ferlay et al: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010 Mar, 46(4):765-81

AKTUALITĀTE 4/7



Prostatas vēža prevalence, incidence un mirstība Latvijā laika posmā no 1980. – 2011. gadam, Onkoloģija, Latvijas Republikas Slimību profilakses un kontroles centrs, 10/08/2012

AKTUALITĀTE 5/7



Primāro prostatas vēža skaita sadalījums pēc vecuma grupām Latvijā no 1980. līdz 2011. gadam.
Onkoloģija, Latvijas Republikas Slimību profilakses un kontroles centrs, 10/08/2012

AKTUALITĀTE 6/7

- Prostatas vēzis ir multifaktoriāla saslimšana, kur ģenētiskais faktors tiek uzskatīts par vienu no nozīmīgākajiem vēža izcelsmē.
- 5 – 10% no visiem prostatas vēžiem ir pārmantoti.
- Pārmantots prostatas vēzis (PPV) ir saistīts ar multiplu gēnu patoloģiju, kurā katram ir neliela ietekme uz prostatas vēža attīstību.
- Šobrīd plašāk pētītie gēni, kas nosaka slimības predispozīciju ir:
BRCA1, BRCA2, ELAC2, RNASEL, MSR1, NBS1 and CHEK2.

AKTUALITĀTE 7/7

Prostatas vēža relatīvā riska sadalījumu pēc radniecības pakāpēm un vecuma

Relatīvais risks (95% CI)	Radniecības pakāpe	Vecums	Autors	Gadījumu skaits
1.7 (1.0-2.9)	1 × 2. pakāpes	Jebkurā vecumā	Steinberg et al 1990	n = 691
8.8 (2.8-28)	1. un 2. pakāpes			
2.0 (1.3-3.0)	Tēvs			
1.9 (0.7-5.2)	Brālis			
2.7 (0.5-13)	Tēvs un brālis			
2.2 (1.4-3.5)	1 × 1. pakāpes			
4.9 (2.0 – 12)	2 × 1. pakāpes			
11 (2.7-43)	3 × 1. pakāpes			

DARBA MĒRĶIS

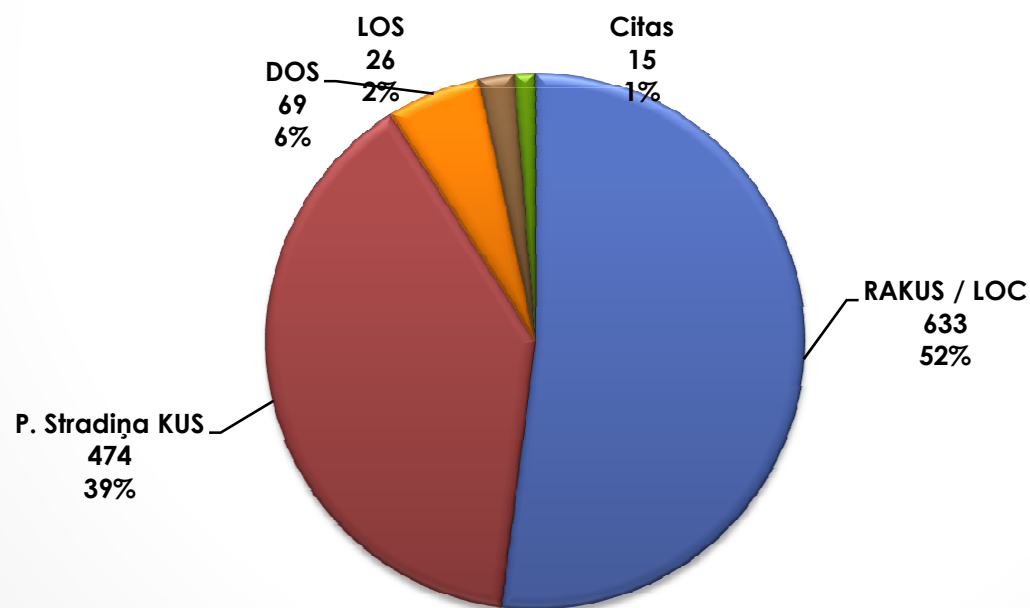
Pētīt pārmantota prostatas vēža epidemioloģiskās, klīniskās un molekulārās īpatnības Latvijā.

DARBA UZDEVUMI

1. Pētīt PPV epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības, iegūstot un analizējot ģimenes onkoloģiskās anamnēzes (GOA) datus secīgiem prostatas vēža pacientiem atbilstoši PPV klīniski diagnostiskiem kritērijiem.
2. Pētīt PPV molekulārās īpatnības, veicot DNS molekulāros izmeklējumus.
3. Analizēt PPV diferenciācijas pakāpes un T stadijas īpatnības.

MATERIĀLS ^{1/3}

Prospektīvā pētījumā no Nov-2003 līdz Mar-2011 kopumā tika ievāktas un analizētas 1217 prostatas vēža slimnieku ĢOA



LOS – Liepājas onkoloģiskā slimnīca; DOS – Daugavpils onkoloģiskā slimnīca; RAKUS / LOC – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca / Latvijas Onkoloģijas centrs, P. Stradiņa KUS – Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca

MATERIĀLS ^{2/3}

Vecums, (gadi)	Pētījuma dati, (skaits)	(%)	LR SPKC dati 2004 - 2010, (skaits)	(%)
≤ 44	1	0.1	1	0.0
45 – 49	17	1.4	32	0.5
50 – 54	70	5.8	180	3.0
55 – 59	160	13.1	480	7.9
60 – 64	275	22.6	855	14.1
65 – 69	318	26.1	1381	22.7
70 – 74	212	17.4	1352	22.3
75 – 79	119	9.8	1066	17.6
80 – 84	33	2.7	512	8.4
≥ 85	12	1.0	214	3.5
Kopā	1217	100.0	6073	100.0

MATERIĀLS ^{3/3}

Laika posmā no Nov-2003 līdz Mar-2011 kopumā tika iegūti 1165/1217 (95.7%) prostatas vēža slimnieku asins paraugi.

Pētījumā tika analizētas 169/210 (80.5%) prostatas vēža slimnieku audzēja diferenciācijas pakāpe un T stadija diagnozes noteikšanas brīdī, salīdzinot datus PPV suspektā un definitīvā grupās.

METODES 1/4

Pētījumā tika izmantota standartizēta GOA anketa latviešu un krievu valodās, kuras analizētas atbilstoši starptautiskiem PPV klīniski diagnostiskiem kritērijiem.

PĀRMANTOTO ONKOLOĢISKO SLIMĪBU IZPĒTES ANKETA

JŪSU Vārds, uzvārds:	TAUTĪBA:
PERSONAS KODS:	KONTAKTTĀLRUNIS:
ADRESE:	
CIK GADU VECUMĀ JUMS KONSTATĒTA PROSTATAS SLIMĪBA?	

Rīgas Stradiņa Universitātes Pārmantotā vēža pētniecības centra uzdevums ir konstatēt ģimenes, kurās vairākās paaudzēs ir sastopami audzēji. Centra galvenais mērķis ir piedāvāt šo ģimeņu locekļiem mūsdienīgas izmeklēšanas iespējas, kas ļauj konstatēt augsta riska pacientus jau daudzus gadus pirms slimības pazīmju parādīšanās. Šāda agrīna diagnostika var ievērojami uzlabot audzēju ārstēšanas efektivitāti.

Informācija, ko sniežat ir konfidencionāla un bez Jūsu piekrišanas netiks izpausta!

Radinieki	Personu skaits	Vai kādam no radiniekiem ir bijis kāds audzējs? (ierakstīt JĀ, NĒ vai NEZINU)	Audzēja lokalizācija (orgāna vai ķermeņa daļas nosaukums)	Cik gadu vecumā audzējs konstatēts?	Ja miris, tad cik gadu vecumā?
Brāļi					
Māšas					
Dēli					
Meitas					
Mazbērni					
TĒVS					
- Tēva brāļi					
- Tēva māšas					
- Tēva tēvs					
- Tēva māte					
MĀTE					
- Mātes brāļi					
- Mātes māšas					
- Mātes tēvs					
- Mātes māte					

Gadījumā, ja būs dati par to, ka Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir paaugstināts risks saslimt ar ļaundabīgu audzēju, Jūs tiksiet uzaicināts ierasties uz speciālista bezmaksas konsultāciju P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Pārmantotā vēža konsultatīvā kabinetā.

Pateicamies par sadarbību!

Pārmantotā vēža pētniecības centra direktors
Profesors J. Gardovskis

METODES _{2/4}

PPV klīniski diagnostiskie kritēriji:

Definitīvie

(a) vismaz 3 asins radinieki ar diagnosticētu prostatas vēzi ģimenē jebkurā vecumā;

(b) vismaz 2 asins radinieki ar diagnosticētu prostatas vēzi ≤ 55 gadiem.

Suspektie

(a) 1 diagnosticēta prostatas vēža gadījums ģimenē ≤ 55 gadiem;

(b) 2 asins radinieki ar diagnosticētu prostatas vēzi ģimenē jebkurā vecumā.

METODES ^{3/4}

Pēc pētījuma izskaidrošanas un rakstiskas piekrišanas, pacientiem tika iegūtas 10 ml perifērās venozās asinis tālākai DNS izmeklēšanai, atbilstoši molekulāro izmeklējumu algoritmam:

<i>NBS1</i> – 657del5	<i>BRCA1</i> – 5382insC – 300T/G – 4153delA
Pirmajiem 280 prostatas vēža slimniekiem.	Ja ĢOA konstatēts vismaz 1 krūts un/vai olnīcas vēža gadījums.

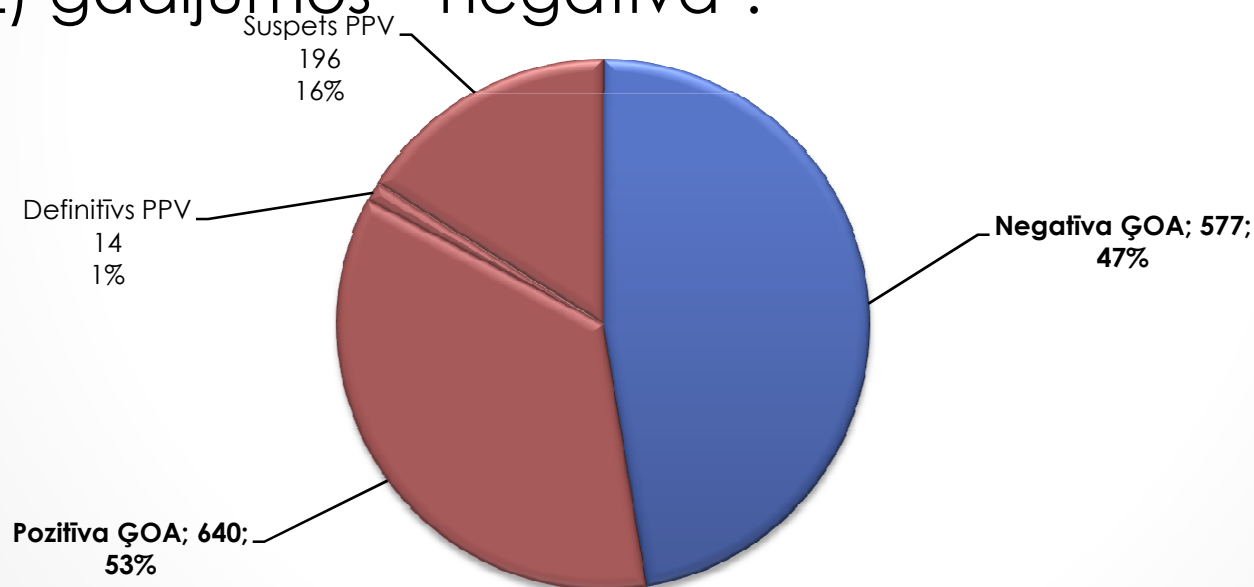
METODES 4/4

Molekulārie izmeklējumi:

- Analizēti 280 prostatas vēža slimnieku un 173 kontroles grupas asins paraugi uz *NBS1* gēna 675del5 mutāciju.
- Analizēti 112 prostatas vēža slimnieku asins paraugi uz *BRCA1* gēna 5382insC, 300T/G un 4153delA mutācijām, ja ģimenē konstatēts krūts un/vai olnīcas vēzis.

REZULTĀTI ^{1/12}

640/1217 (52.6%, 95% CI: 49.8 – 55.4) gadījumos
prostatas vēža pacientu ĢOA¹ ir
pozitīva², 577/1217 (47.4%, 95% CI: 44.6
– 50.2) gadījumos – negatīva³.



¹ ĢOA – ģimenes onkoloģiskā anamnēze

² Pozitīva ĢOA - vismaz viens jebkuras lokalizācijas ļaundabīgs audzējs asins radiniekiem

³ Negatīva ĢOA - nav citu onkoloģisko gadījumu ģimenē

REZULTĀTI ^{2/12}

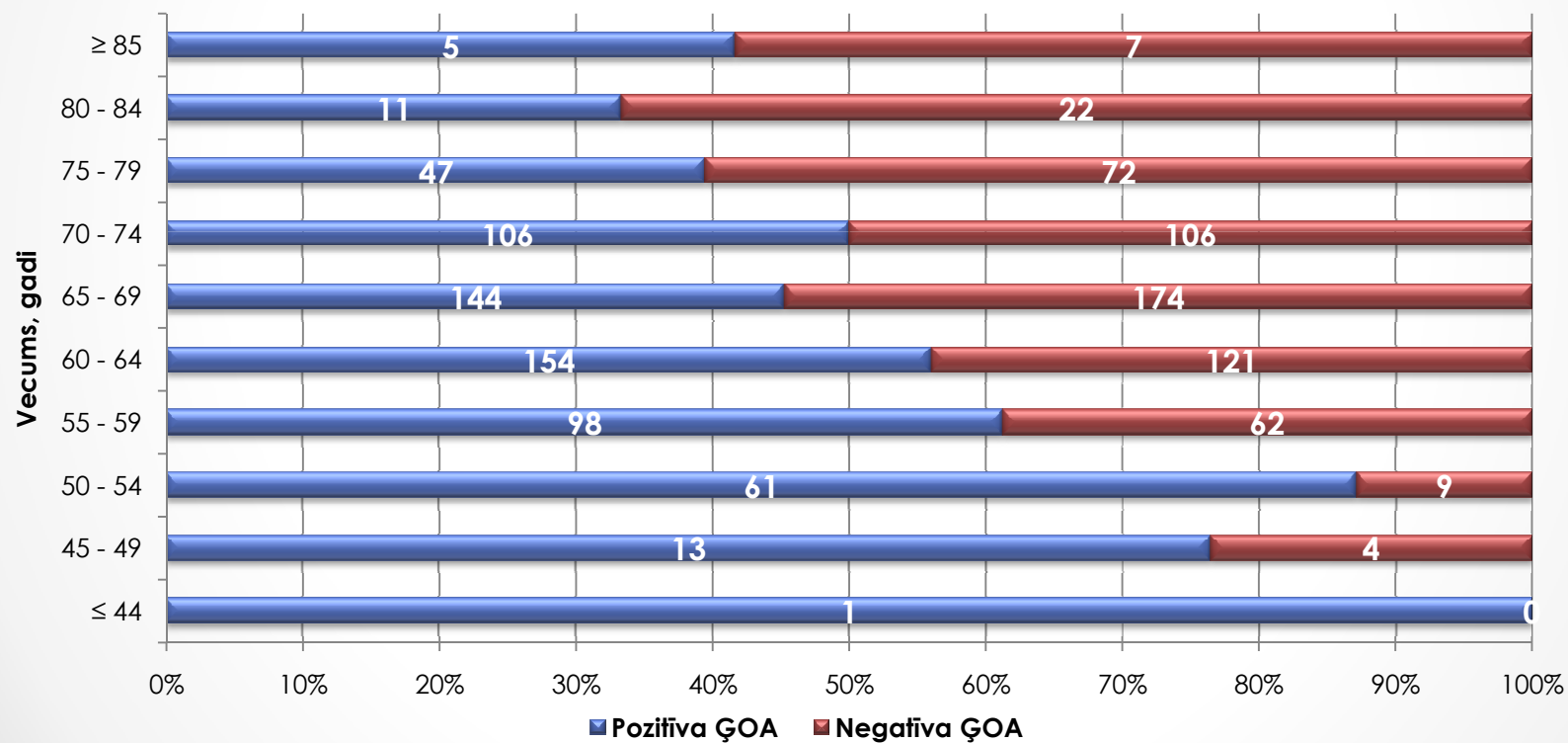
Vecums, gadi	Skaits	Pozitīva ĢOA ¹		Negatīva ĢOA ²	
		Skaits	(%)	Skaits	(%)
≤ 44	1	1	100.0	0	0.0
45 – 49	17	13	76.5	4	23.5
50 – 54	70	61	87.1	9	12.9
55 – 59	160	98	61.3	62	38.8
60 – 64	275	154	56.0	121	44.0
65 – 69	318	144	45.3	174	54.7
70 – 74	212	106	50.0	106	50.0
75 – 79	119	47	39.5	72	60.5
80 – 84	33	11	33.3	22	66.7
≥ 85	12	5	41.7	7	58.3
Kopā	1217	640	52.6	577	47.4

¹ Pozitīva ĢOA - vismaz viens jebkuras lokalizācijas ļaundabīgs audzējs asins radiniekiem

² Negatīva ĢOA - nav citu onkoloģisko gadījumu ģimenē

REZULTĀTI 3/12

ĢOA datu analīze pēc vecuma grupām

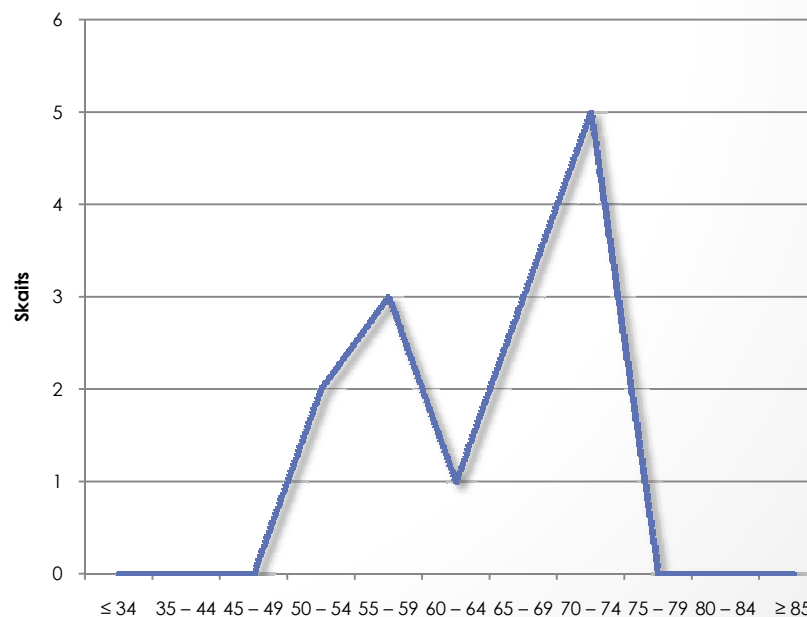


Pozitīva ĢOA - vismaz viens jebkuras lokalizācijas ļaundabīgs audzējs asins radiniekiem
Negatīva ĢOA - nav citu onkoloģisko gadījumu ģimenē

REZULTĀTI ^{4/12}

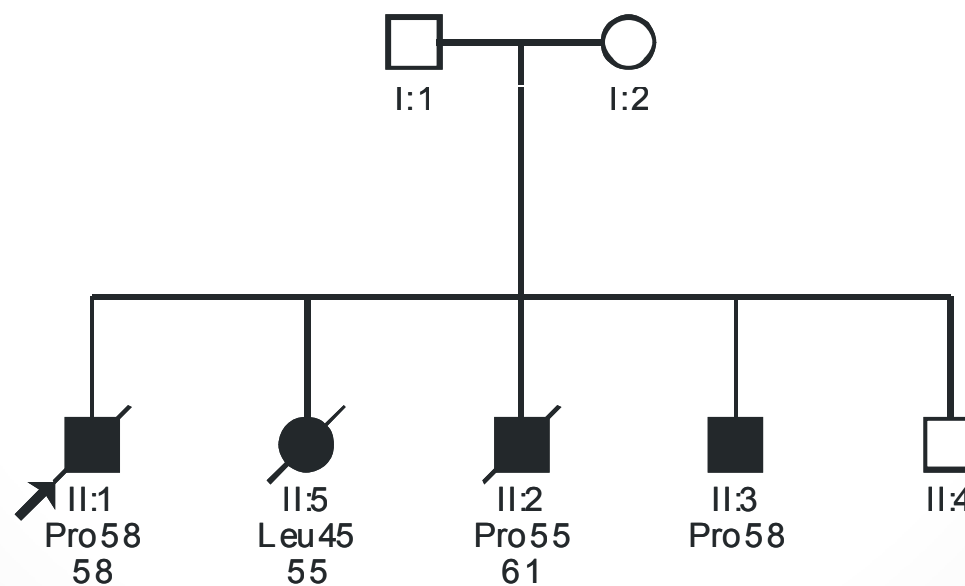
14/1217 (1.2%, 95% CI: 0.7 – 1.9) ciltskoki atbilst
definitīvajiem PPV klīniski diagnostiskajiem kritērijiem
Vidējais vecums definitīvā PPV grupā ir 65.1 gadi
(jaunākam – 51, vecākajam – 74 gadi)

Vecums, gadi	Skaits	%
≤ 34	0	0
35 – 44	0	0
45 – 49	0	0
50 – 54	2	14.3
55 – 59	3	21.4
60 – 64	1	7.1
65 – 69	3	21.4
70 – 74	5	35.7
75 – 79	0	0
80 – 84	0	0
≥ 85	0	0



REZULTĀTI 5/12

Definitīva PPV cilstokoks

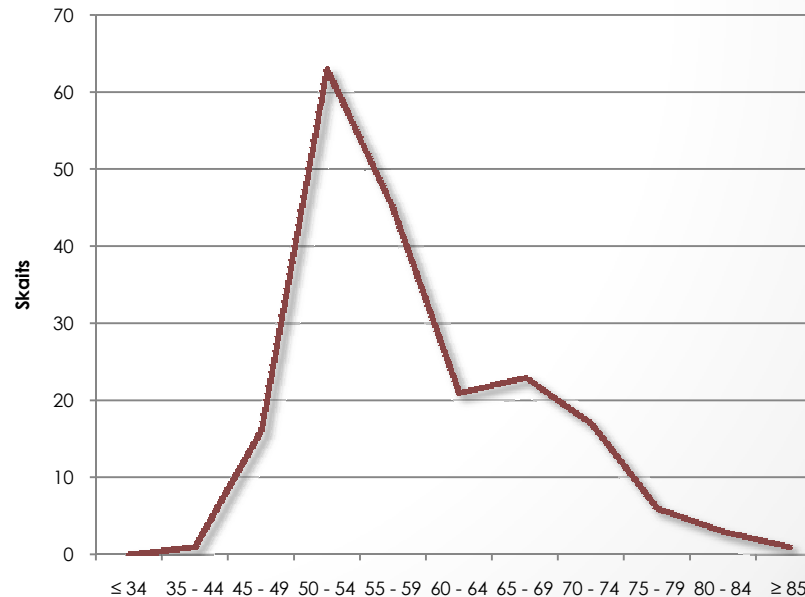


REZULTĀTI ^{6/12}

196/1217 (16.1%, 95% CI: 14.1 – 18.3) ciltskoki atbilst
suspektiem PPV klīniski diagnostiskiem kritērijiem

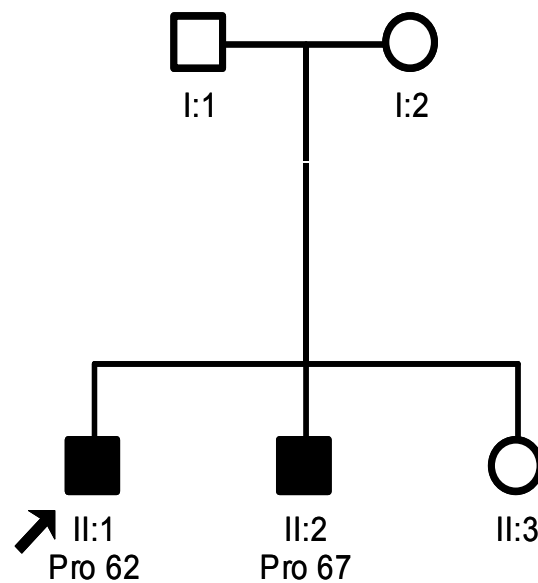
Vidējais vecums suspektā PPV grupā – 58.5 gadi
(jaunākam – 42, vecākajam – 85 gadi).

Vecums, gadi	Skaits	%
≤ 34	0	0.0
35 - 44	1	0.5
45 - 49	16	8.2
50 - 54	63	32.1
55 - 59	45	23.0
60 - 64	21	10.7
65 - 69	23	11.7
70 - 74	17	8.7
75 - 79	6	3.1
80 - 84	3	1.5
≥ 85	1	0.5



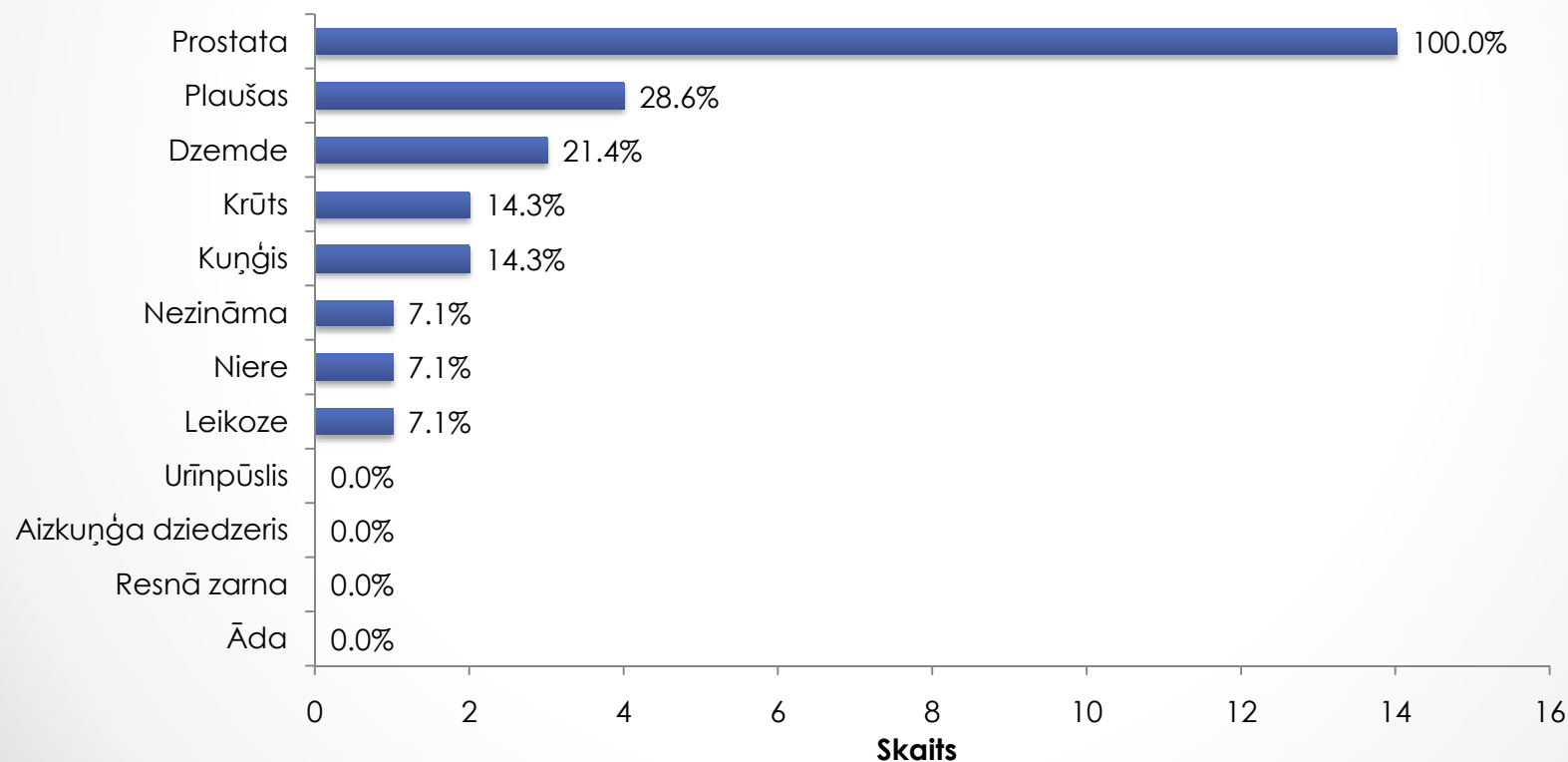
REZULTĀTI 7/12

Suspekta PPV cilstkoks



REZULTĀTI 8/12

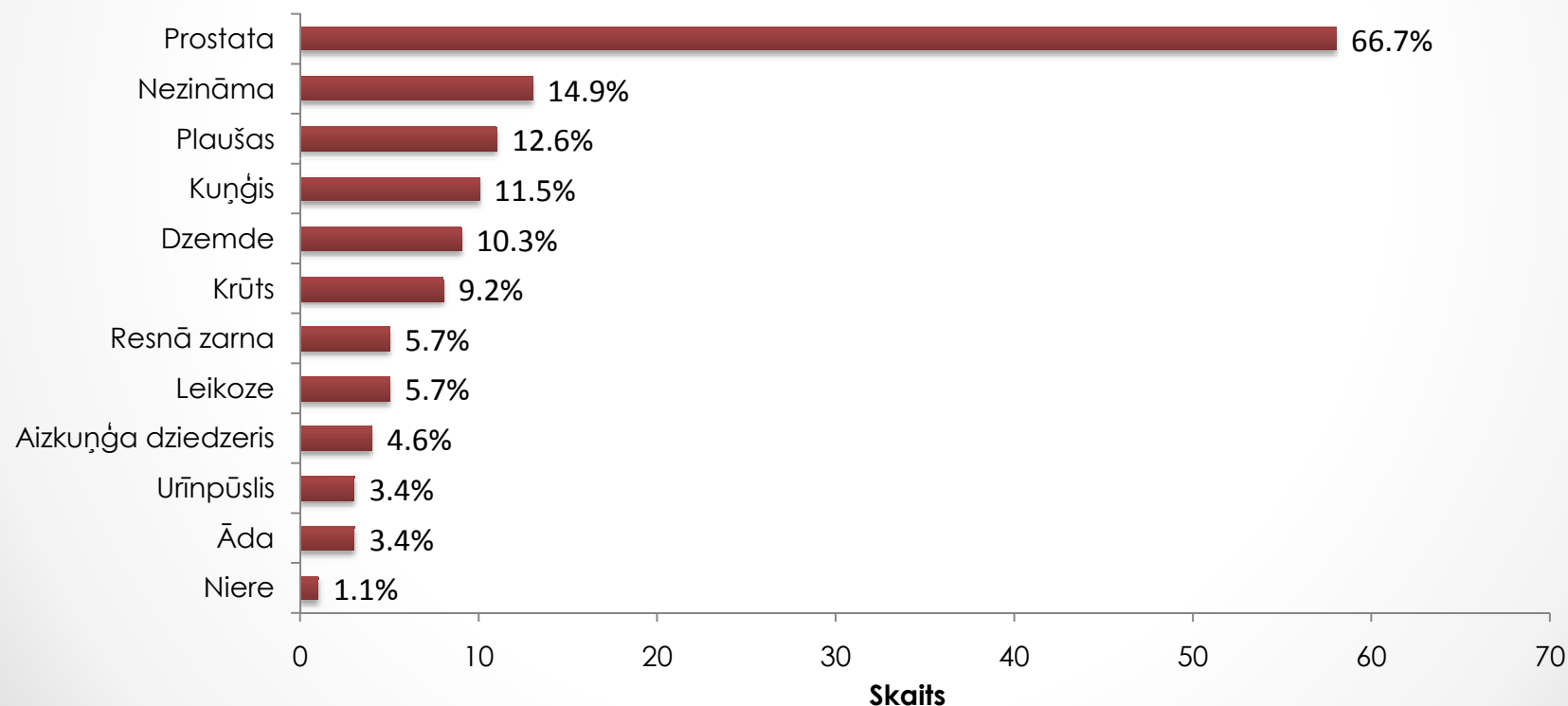
9/14 (64.3%, 95% CI: 38.8 – 83.7) gadījumos def. PPV
ĢOA konstatē vēl vismaz 1 citas lokalizācijas vēzi



Biežāk sastopamo audzēju lokalizāciju sadalījums un gadījumu skaits **definitīvā PPV grupā** diagnozes brīdī.

REZULTĀTI 9/12

87/196 (44.4%, 95% CI: 37.6 – 51.4) gadījumos susp. PPV
ĢOA konstatē vēl vismaz 1 citas lokalizācijas vēzi



Biežāk sastopamo audzēju lokalizāciju sadalījums un gadījumu skaits **suspektā PPV grupā** diagnozes brīdī.

REZULTĀTI 10/12

No 280 analizētiem asins paraugiem *NBS1* gēna 675del5 mutācija tika atrasta 1 (0.4%, 95% CI: 0.1 – 2.0) gadījumā.

Kontroles grupā no 173 analizētajiem asins paraugiem *NBS1* gēna 675del5 mutācija tika atrasta 1 (0.6%, 95% CI: 0.1 – 3.2) gadījumā.

- Persona no prostatas vēža grupas, kurai identificēta *NBS1* gēna 675del5 mutācija, ir 68 gadus veca ar negatīvu ģimenes onkoloģisko anamnēzi.

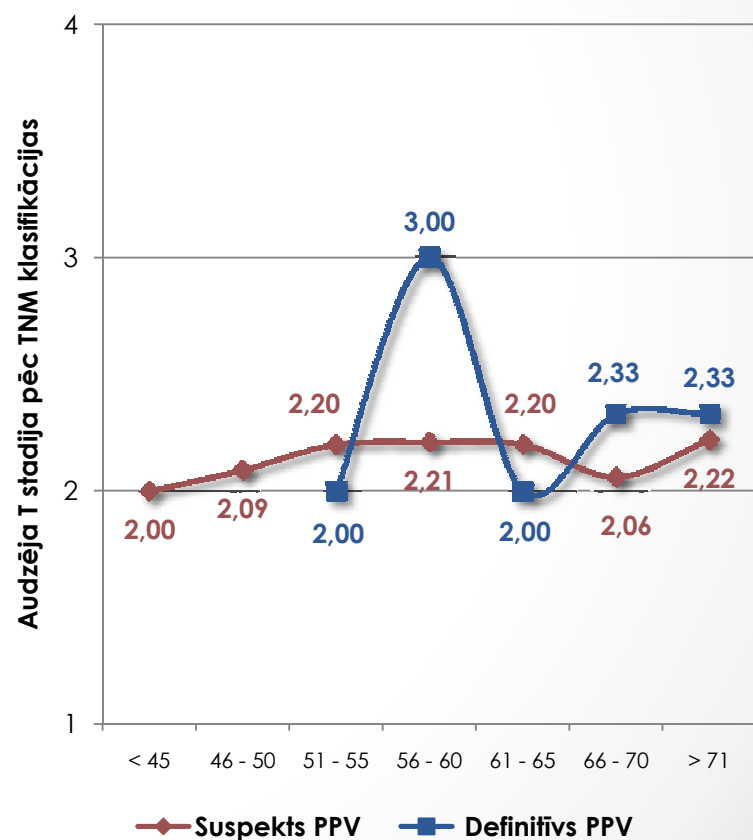
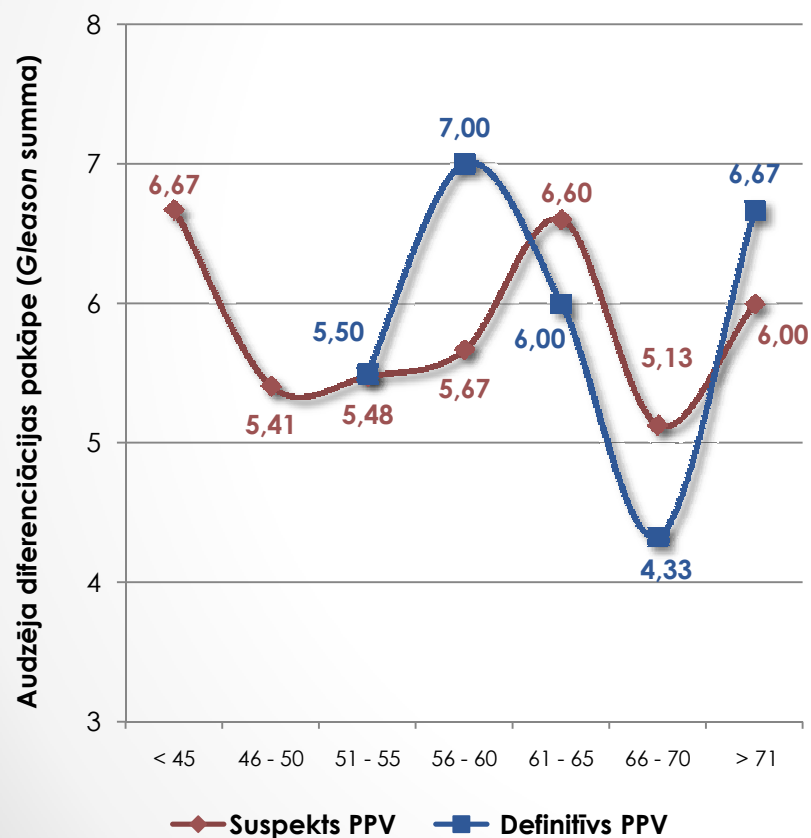
REZULTĀTI 11/12

No 112 analizētiem asins paraugiem *BRCA1* gēna mutācija 5382insC tika atrasta 2 (1.8%, 95% CI: 0.5 – 6.3) gadījumos, citas lokalizācijas mutācijas netika konstatētas.

- Pirmā persona, kurai konstatēta *BRCA1* gēna mutācija 5382insC, ir 66 gadus veca ar pozitīvu ģimenes onkoloģisko anamnēzi (2 māsām diagnosticēts krūts vēzis, tēva brālim – kuņģa vēzis);
- Otrā persona ir 70 gadus veca, no ģimenes, kas atbilst pārmantota krūts vēža klīniski diagnostiskajiem kritērijiem.

REZULTĀTI 12/12

PPV grupu diferenciācijas pakāpe un T stadija



SECINĀJUMI ^{1/2}

1. Tika konstatēta salīdzinoši zema PPV sastopamība Latvijā atbilstoši definitīviem klīniski diagnostiskajiem kritērijiem, ko skaidro ar nepilnīgiem GOA datiem (otrā pasaules kara, deportāciju un migrācijas ietekme 20 gadsimta vidū).
2. *NBS1* un *BRCA1* gēnu mutācijas prostatas vēža slimniekiem Latvijā ir reti sastopamas – tika novērota statistiski nenožīmīga atšķirība salīdzinājumā ar kontroles grupu, ko savukārt skaidro ar ģeogrāfiski determinētu atšķirību starp populācijām un relatīvi augstu jauktu etnisko grupu esamību Latvijā.

SECINĀJUMI ^{2/2}

3. Pozitīva ĢOA korelē ar agrīnāku prostatas vēža izpausmi salīdzinājumā ar negatīvu ĢOA, kas liecina par šo datu nozīmīgumu, izvērtējot pacienta individuālo risku agrīnā vēža skrīningā.
4. Pētījumā netika iegūta statistiski ticama morfoloģisko īpatnību atšķirība PPV definitīvā un suspektā grupās, ko skaidro ar indivīdu atšķirīgo skaitu katrā no grupām.

Paldies par uzmanību!

- 1) Ābele A, Vjaters E, Irmejs A, Trofimovičs G, Miklaševičs E, Gardovskis J.
Epidemiologic, clinical, and molecular characteristics of hereditary prostate cancer in Latvia.
Medicina (Kaunas), 2011;47(10):579-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186123>
- 2) Ābele A, Miklaševičs E, Vjaters E, Irmejs A, Borošenko V, Gardovskis J, Trofimovičs G.
Molecular pathology and epidemiology of hereditary prostate cancer in Latvia.
Latvijas Ķirurģijas žurnāls, 2008 (8): 6-12.
- 3) Ābele A, Miklaševičs E, Irmejs A, Vjaters E, Borošenko V, Gardovskis J.
NBS1 657del5 mutācijas biežuma noteikšanas pirmie rezultāti prostatas vēža slimniekiem Latvijā.
RSU 2007. gada Zinātnisko rakstu krājums, 2007: 145-148.
- 4) Ābele A, Irmejs A, Celmiņa I, Vjaters E, Borošenko V, Miklaševičs E, Gardovskis J.
Hereditary Prostate Cancer and update on results of Familial Prostate Cancer Study in Latvia.
Latvijas Ķirurģijas žurnāls, 2006 (6): 3-7.
- 5) Ābele A, Irmejs A, Celmiņa I, Vjaters E, Borošenko V, Miklaševičs E, Gardovskis J.
Pārmantota prostatas vēža epidemioloģisko, klīnisko un molekulāro īpatnību izpētes pirmie rezultāti Latvijā.
RSU 2006. gada Zinātnisko rakstu krājums, 2006: 167-170.