

INTEGRĒTA UZRAUDZĪBA PACIENTIEM AR AUGSTU IEDZIMTA KRŪTS VAI OLNĪCU VĒŽA RISKU UN PERSONĀM AR PAAUGSTINĀTU MUTĀCIJU RISKU

KLĪNISKAIS ALGORITMS

Autori:

Dr. med. Baiba Lāce, Ģenētikas vienības vadītāja, medicīnas ģenētiķe
Dr. med. Daiga Mūrmane, medicīnas ģenētiķe
Dr. Ilze Eņģele, virsārste mamoloģijā, radioloģe diagnoste
Mg. biol. Laura Veite, laboratorijas speciāliste

SIA “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca”
Latvijas Vēža centrs
Metodiskās vadības institūcija onkoloģijas jomā
Hipokrāta iela 2, Rīga, Latvija, LV-1038
Tālrunis: +371 67042400, +371 67041037
E-pasts: aslimnica@alimnica.lv

Rīga, 2025

SATURS

SAĪSINĀJUMI UN DEFINĪCIJAS	3
ALGORITMS AUGSTA RISKĀ UZRAUDZĪBAI SIEVIETĒM.....	4
ALGORITMS AUGSTA RISKĀ UZRAUDZĪBAI VĪRIEŠIEM	5
IEVADS	6
1. AIZDOMAS PAR PĀRMANTOTĀ KRŪTS UN OLNĪCU VĒŽA SINDROMU – INDIKĀCIJAS ĢENĒTISKAI KONSULTĀCIJAI UN TESTĒŠANAI.....	7
1.1. INDIKĀCIJAS ĢENĒTISKAI TESTĒŠANAI	7
1.2. ĢENĒTISKĀ KONSULTĀCIJA	8
2. AUGSTARISKĀ PĀRMANTOTĀ KRŪTS UN OLNĪCU VĒŽA SINDROMA PACIENTA UZRAUDZĪBAS MODEĻI	8
2.1. IKGADĒJA KONSULTĀCIJA PIE ONKOLOĢIJAS ĢINEKOLOGA VAI ĢINEKOLOGA AR PIEREDZI PĀRMANTOTO ĢINEKOLOĢISKO VĒŽU DIAGNOSTIKĀ UN ĀRSTĒŠANĀ	8
2.2. RADIOLOĢISKA IZMEKLĒŠANA SIEVIETĒM, KURĀM NAV VEIKTA PROFILAKTISKA MASTEKTOMIJA	9
3. CITU ORGĀNU AUGSTĀ VĒŽA RISKĀ NOVĒROŠANA PERSONĀM AR P/TP ĢENĒTISKO VARIANTU	10
4. ĶIRURĢISKA RISKĀ SAMAZINĀŠANA	11
4.1. ĶIRURĢISKA RISKĀ SAMAZINĀŠANA AR ABPUSĒJU MASTEKTOMIJU	11
4.2. ĶIRURĢISKA RISKĀ SAMAZINĀŠANA AR ABPUSĒJU SALPINGO-OVAREKTOMIJU	12
5. REPRODUKTĪVO JAUTĀJUMU APSPRIEŠANA SIEVIETĒM PREMENOPAUZĀLĀ VECUMĀ.....	13
BIBLIOGRĀFIJA	14
PIELIKUMI.....	19
1. PIELIKUMS	19
ĢENĒTISKĀS TESTĒŠANAS INDIKĀCIJAS ATBILSTOŠI STARPTAUTISKAJĀM VADLĪNIJĀM.....	19
2. PIELIKUMS	20
LATVIJAS MEDICĪNISKĀS ĢENĒTIKAS ASOCIĀCIJAS VADLĪNIJAS ONKOĢENĒTISKAI KONSULTĀCIJAI.....	20
3. PIELIKUMS	23
AUGSTA RISKĀ ĢĒNI UN ABSOLŪTIE RISKI.....	23

SAĪSINĀJUMI UN DEFINĪCIJAS

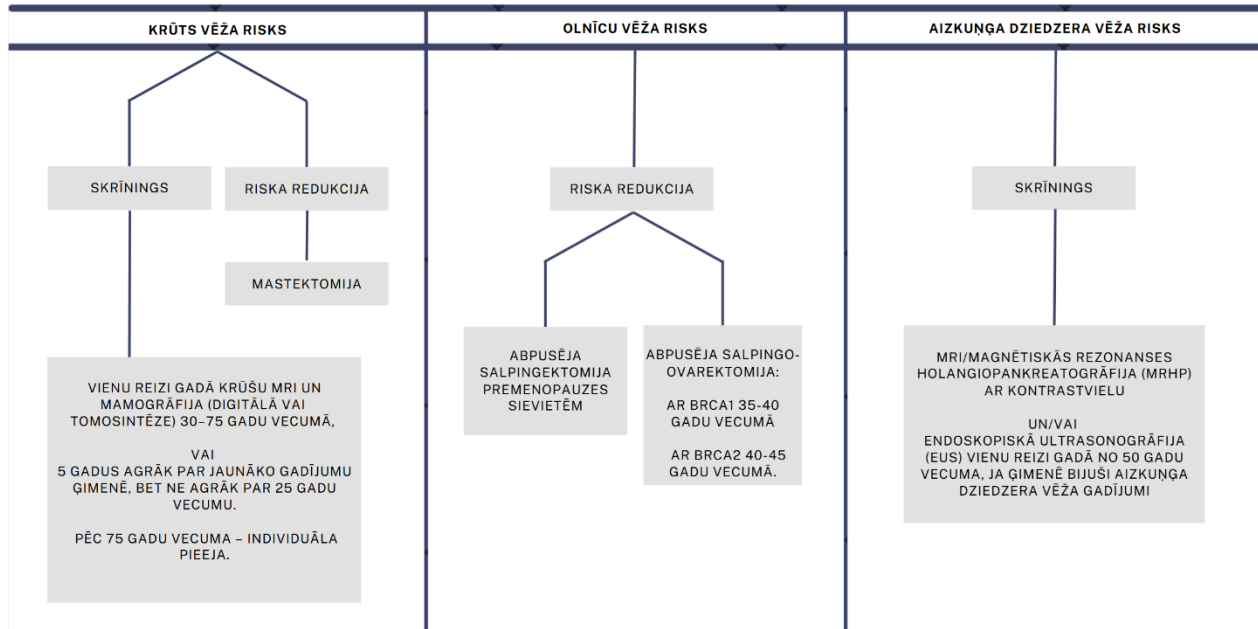
1. tabula

Terminu skaidrojums

ATM – Ataxia telangiectasia mutated (proteīna kināze)	NICE – Apvienotās Karalistes Nacionālais veselības un aprūpes izcilības institūts (National Institute for Health and Care Excellence)
BARD1 – BRCA1 associated RING domain protein 1	NF1 – Neurofibromin 1
BRCA1 – Breast cancer type 1 susceptibility protein	MR – magnētiskā rezonanse
BRCA2 – Breast cancer type 2 susceptibility protein	MRHP – magnētiskās rezonances holangiopankreatogrāfija
BRIP1 – BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1 (arī saukts par FANCF)	MVC – mamogrāfijas projekciju kombinācija (Mammography View Combination)
CDH1 – E-cadherin (epithelial cadherin)	ORPHA – Orphanet slimības numurs
CHEK2 – Checkpoint kinase 2 (CHEK2)	P – patogēns
CEM – kontrastvielas pastiprināta mamogrāfija (Contrast-Enhanced Mammography)	PALB2 – Partner and localizer of BRCA2
EPCAM – Epithelial cell adhesion molecule	PGT – pirmsimplantācijas ģenētiskā testēšana
ESMO – Eiropas Medicīniskās onkoloģijas biedrība (European Society for Medical Oncology)	PMS2 – PMS1 homolog 2 (postmeiotic segregation increased 2)
EUS – endoskopiskā ultrasonogrāfija	PSA – prostatas specifiskais antigēns
HAT – hormonu aizvietojošā terapija	PTEN – Phosphatase and tensin homolog
HGVS – cilvēka genoma variāciju nomenklatūra	RAD51C – RAD51 homologs C
HOXB13 – Homeobox protein Hox-B13	RAD51D – RAD51 homologs D
IVF – apaugļošana ārpus ķermeņa (in vitro)	RAKUS – Rīgas austrumu klīniskās universitātes slimnīca
MLH1 – MutL homolog 1	RSM – risku samazinoša mastektomija
MSH2 – MutS homolog 2	RSSO – risku samazinoša salpingo-ovektomija
MSH6 – MutS homolog 6	STK11 – Serine/threonine kinase 11
NBN – Nibrin	TP – ticami patogēns
NCCN – Nacionālais visaptverošā vēža tīkls ASV (National Comprehensive Cancer Network)	TP53 – Cellular tumor antigen p53
	VUS – variants ar nezināmu nozīmi (Variant of Uncertain Significance)
	US – ultrasonogrāfija
	UV – ultravioletais starojums
	VĶMR – visa ķermeņa magnētiskā rezonanse

Algoritms augsta riska uzraudzībai sievietēm

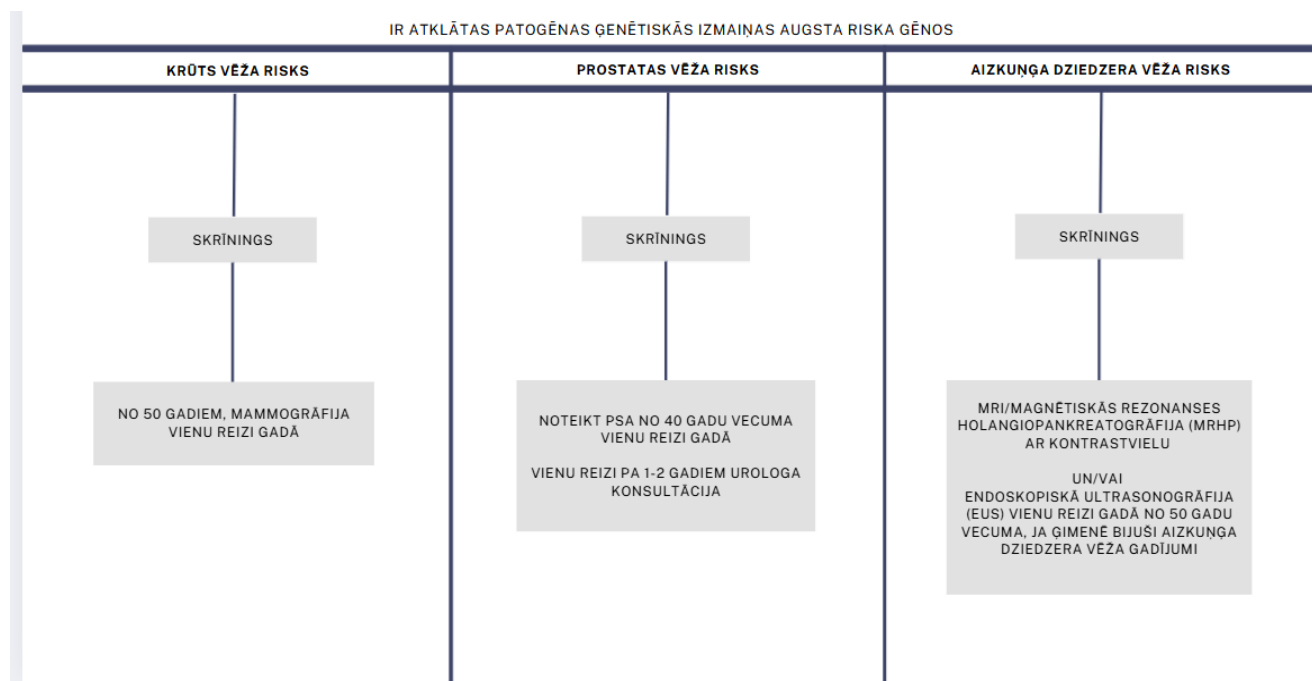
IR ATKLĀTAS PATOĢĒNAS ĢENĒTISKĀS IZMAIŅAS AUGSTA RISKĀ ĢĒNOS



1. att. Algoritms sievietēm ar paaugstinātu risku saslimt ar krūts un olnīcu vēzi

Algoritmā ir detalizēti atspoguļots uzraudzības plāns sievietēm ar paaugstinātu risku saslimt ar krūts un olnīcu vēzi (skat. 1.att.). Plašāka informācija pieejama tālāk tekstā.

Algoritms augsta riska uzraudzībai vīriešiem



2. att. Algoritms vīrietim ar paaugstinātu risku saslimt ar pārmantotā vēža sindromu

Algoritmā ir detalizēti atspoguļots uzraudzības plāns vīrietim ar paaugstinātu risku saslimt ar pārmantotu vēzi (skat. 2. att.). Plašāka informācija pieejama tālāk tekstā.

IEVADS

Pārmantotais krūts un olnīcu vēža sindroms veido nozīmīgu daļu no ļaundabīgo audzēju gadījumiem — tas tiek konstatēts aptuveni 12% sieviešu ar pirmreizēju krūts vēzi un līdz pat 20% ar pirmreizēju olnīcu vēzi. Šo sindromu izraisa patogēnas ģenētiskas izmaiņas gēnos, kuri būtiski paaugstina krūts un olnīcu ļaundabīgo audzēju attīstības risku.

Klīniskais algoritms paredzēts kā praktisks rīks veselības aprūpes speciālistiem, kuri ikdienā strādā ar pacientiem, kuriem konstatēts augsts ģenētiskais vai klīniskais risks attiecībā uz minētajiem audzējiem. Tā aktualizēšana plānota reizi 3 gados.

Klīniskā algoritma mērķis ir nodrošināt savlaicīgu, koordinētu un zinātniski pamatotu pieeju augsta riska pacientu uzraudzībai, veicinot agrīnu diagnostiku un uzlabojot ārstēšanas iznākumus. Tajā ietverti ieteikumi par skrīninga biežumu un metodēm, tostarp attēldiagnostikas un profilaktiskās riska samazināšanas operācijām.

Sievietēm ar pārmantoto krūts un olnīcu vēža sindromu dzīves laikā:

- krūts vēža attīstības risks pārsniedz 72% (salīdzinājumā ar populācijas vidējo risku – 12–13%);
- olnīcu vēža risks sasniedz aptuveni 58%, (salīdzinājumā ar populācijas vidējo risku – 1-2%).

Izmantojot datus no Latvijas iedzīvotāju genoma references, apmēram ~1:75 cilvēku Latvijā ir ar patogēnam izmaiņām *BRCA1* un *BRCA2* gēnos, attiecīgi ~1:150 sievietēm pieder augsta audzēju riska grupai.

RAKUS Ģenētikas nodaļā, veicot ģenētisko testēšanu pacientēm ar krūts vēzi, konstatēti šādi biežumi patogēniem un ticami patogēniem (P/TP) gēnu variantiem:

- *BRCA1* – 36%;
- *BRCA2* – 7%;
- *CHEK2* – 2%;
- *PMS2* – 2%;
- *ATM, TP53, NFI* – katrs aptuveni 1%.

Savukārt sievietēm ar olnīcu vēzi 63% gadījumu ar pozitīvu ģenētisko atradi ir konstatētas patogēnas izmaiņas *BRCA1* gēnā.

Lai novērstu novēlotas vai agresīvas vēža formas, kas bieži saistītas ar nepietiekamu uzraudzību un fragmentētu pieeju, starptautiskās vadlīnijas (NCCN, ESMO, NICE) iesaka regulāru augsta riska pacientu medicīnisko uzraudzību, kas ietver skrīningu un agrīnu diagnostiku; kā alternatīvu vai papildinošu stratēģiju – ķirurģisku riska samazināšanu, t.i., riska samazinošu mastektomiju (profilaktisku krūšu audu noņemšanu) un/vai riska samazinošu salpingo-ovarektomiju (olvadū un olnīcu izņemšanu) (1.pielikums).

Tomēr apmēram 70% sieviešu izvēlas regulāru skrīningu, kas ļauj atklāt audzējus agrīnās stadijās un nodrošina labas ārstēšanas iespējas un izdzīvošanas rādītājus.

1. AIZDOMAS PAR PĀRMANTOTĀ KRŪTS UN OLNĪCU VĒŽA SINDROMU – INDIKĀCIJAS ĢENĒTISKAI KONSULTĀCIJAI UN TESTĒŠANAI

1.1. Indikācijas ģenētiskai testēšanai

Atbilstoši indikācijām ģenētiskai testēšanai, gan pacientiem ar jau diagnosticētu krūts vai olnīcu vēzi, gan personām, kurām nav onkoloģiskas slimības anamnēzē, pirms veikt ģenētisko testēšanu nepieciešama ārsta – medicīnas ģenētiķa konsultācija (skat. 2. pielikumu).

Ģenētiskās testēšanas indikācijas jāizvērtē individuāli, ņemot vērā klīnisko situāciju, ģimenes vēsturi un pieejamos ģenētiskās testēšanas resursus. Rekomendācijas regulāri jāaktualizē atbilstoši RAKUS un starptautisko (NCCN, ESMO) vadlīniju izmaiņām.

Ģenētiskās testēšanas indikācijas **personām ar onkoloģisku diagnozi:**

1. Krūts vēža pacientēm ģenētiskā konsultācija un testēšana ir ieteicama, ja konstatējams viens vai vairāki no šiem kritērijiem:

1.1. krūts vēzis diagnosticēts pacientēm, kas jaunākas par 50 gadiem;

1.2. trīskārši negatīvs audzēja apakštips;

1.3. situācijas, kurās krūts vēža ārstēšanas taktiku var ietekmēt ģenētiskais statuss - HR+ HER2- krūts vēzis ar metastāzēm limfmezglos ($N \geq 1$) un augstu recidīva risku.

1.4. anamnēzē atkārtotas primāra krūts vēža epizodes.

2. Krūts vēzis vīrietim;

3. Krūts vēža pacientēm krūts vēzis diagnosticēts ARĪ vienam vai vairākiem pirmās pakāpes radniekiem, ja:

3.1.1. krūts vēzis diagnosticēts ≤ 50 gadu vecumā;

3.1.2. tas bijis olnīcu, aizkuņģa dziedzera vai metastātisks prostatas vēzis;

3.1.3. diviem vai vairāk pirmās pakāpes radniekiem bijis krūts vēzis, neatkarīgi no vecuma.

3.2. Ģimenē pierādīts patogēns vai ticami patogēns (P/TP) variants gēnos, kas izraisa pārmantotu audzēju predispozīcijas sindromu.

3.3. Audzēja somatiskajā profilēšanā konstatētas patogēnas izmaiņas pārmantotos audzēju predispozīcijas sindromu gēnos.

4. Olnīcu, olvadu vai vēderplēves vēzis – ģenētiskā testēšana ir indicēta:

4.1. visām pacientēm ar epiteliālu olnīcu, olvadu vai vēderplēves vēzi, neatkarīgi no vecuma vai ģimenes anamnēzes;

4.2. ja audzēja somatiskajā profilēšanā konstatētas patogēnas vai ticami patogēnas izmaiņas.

Personām bez onkoloģiskas diagnozes ieteicams noteikt populācijā biežāk sastopamos ģenētiskos variantus, paskaidrojot testa viltus pozitīva rezultāta iespējas. Ģenētiskā konsultācija un testēšana ir ieteicama, ja:

1. pierādīts P/TP gēna variants ģimenē;
2. aprēķinātais risks $\geq 10\%$ pēc risku modelēšanas rīkiem (piemēram, CanRisk vai Latvijā biežāko ciltstēva ģenētisko variantu testēšanas rezultāti).

1.2. Ģenētiskā konsultācija

Ģenētiskā konsultācijā pacientam izskaidro ģenētiskās testēšanas mērķi (diagnostisks, prediktīvs, reproduktīvs vai terapeitisks). Pirms ģenētiskā testa jāapkopo ģimenes un medicīniskā vēsture, vēža riska faktori, jāinformē pacients par iespējamajiem rezultātiem un jāsaņem piekrišana. Pēc testa rezultāti tiek izskaidroti (skat. 2. pielikumu).

Pozitīva rezultāta gadījumā sniedz informāciju par diagnozi, riskiem, rekomendācijām un ģimenes skrīningu, pacientu novirza tālākai uzraudzībai pēc augsta riska skrīninga novērošanas protokola vai riska redukcijas operācijas.

Negatīva rezultāta gadījumā tiek piemērots populācijas skrīninga uzraudzības plāns. Mērķis ir nodrošināt nepārtrauktu, informētu un personalizētu pacientu aprūpi.

Ja pacientei ģenētiskās testēšanas rezultātā konstatē **variantu ar neskaidru klīnisko nozīmi (VUS)**, kura nozīme slimības etioloģijā nav skaidra, tiek piedāvāta atkārtota ģenētiķa konsultācija pēc pieciem gadiem, varianta re-analīzei un turpināt profilaktisku novērošanu atbilstoši mamogrāfijas projekciju kombināciju (MVC) rekomendācijām par dinamisko novērošanu pēc krūts vēža ārstēšanas vai skrīnings atbilstoši vecumam.

2. AUGSTA RISKĀ PĀRMANTOTĀ KRŪTS UN OLNĪCU VĒŽA SINDROMA PACIENTA UZRAUDZĪBAS MODEĻI

2.1. Ikgadēja konsultācija pie onkoginekologa vai ginekologa ar pieredzi pārmantoto ginekoloģisko vēžu diagnostikā un ārstēšanā

Nepieciešama ikgadēja konsultācija pie onkoginekologa vai ginekologa ar pieredzi pārmantoto ginekoloģisko audzēju diagnostikā un ārstēšanā, kā arī regulāra krūšu veselības uzraudzība pie speciālista ar pieredzi pārmantotā krūts vēža agrīnā atklāšanā un profilaksē. Šāda multidisciplināra novērošana ir būtiska, jo personām ar P/TP gēnu variantiem pastāv ievērojami paaugstināts krūts, olnīcu, olvadu un citu ginekoloģisko audzēju attīstības risks.

Regulāras konsultācijas un dinamiska novērošana ļauj savlaicīgi identificēt aizdomīgas klīniskas vai radioloģiskas izmaiņas, izvērtēt simptomus, plānot un veikt atbilstošus izmeklējumus

(piemēram, MR, US, mamogrāfiju), kā arī laikus lemt par profilaktiskiem vai ārstnieciskiem pasākumiem.

Turklāt šāda speciālistu uzraudzība nodrošina individuāla riska regulāru pārvērtēšanu un novērošanas taktikas pielāgošanu, ņemot vērā jaunākās klīniskās vadlīnijas, pacienta vecumu, veselības stāvokli un ģenētiskos datus.

2.2. Radioloģiska izmeklēšana sievietēm, kurām nav veikta profilaktiska mastektomija

Pacientiem (sievietēm un vīriešiem), kuriem ģenētiskās testēšanas rezultātā konstatēts patogēns vai ticami patogēns ģenētiskais variants kādā no pārmantotu audzēju predispozīcijas sindroma gēniem, rekomendēta radioloģiska uzraudzība atbilstoši atrastā gēna saistībai ar vēža risku (skat. 2. un 3. tab. un 3.pielikumu).

2. tabula

Radioloģiskā uzraudzība pacientiem ar ģenētiski pierādītām augsta riska P/TP ģenētiskajiem variantiem **sievietēm**

<i>Gēns</i>	<i>Risks dzīves laikā saslimt ar krūts vēzi</i>	<i>Ieteicamā radioloģiskā uzraudzība</i>	<i>Papildinformācija / Piezīmes</i>
<i>BRCA1 / BRCA2 / PALB2 / PTEN / CDH1 / STK11 / TP53</i>	>40% (augsts risks un ļoti augsts risks)	Krūts pašpārbaudes un izpratne: a) vienu reizi gadā krūšu MR un digitālā mamogrāfija vai tomosintēze 30–75 gadu vecumā, vai 5 gadus agrāk par jaunāko gadījumu ģimenē, bet ne agrāk par 25 gadu vecumu; b) pēc 75 gadu vecuma – individuāla pieeja. <i>TP53</i> gadījumā no 20 gadu vecuma vienu reizi gadā MR (izvairīties no mamogrāfijas radiācijas riska dēļ, veikt tikai, ja MR nav pieejams).	Izvairīties no jonizējošā starojuma pirms 30 gadu vecuma; priekšroka MR (īpaši <i>BRCA1/2</i>). Ja MR nav pieejams, apsvērt ultra-sonogrāfiju. <i>TP53</i> gadījumā NCCN / ESMO iesaka papildus visa ķermeņa MR (VĶMR) vairāku audzēju riska dēļ.
<i>CHEK2 / ATM / NF1 / BARD1</i>	25–39% (vidējs–vidēji augsts risks)	Vienu reizi gadā MR no 40 gadu vecuma un vienu reizi gadā mamogrāfija, sākot 40 gadu vecuma. <i>NF1</i> gadījumā no 30 līdz 50 gadiem.	Ja gēna variants ar zemu penetranci – iespējama tikai mamogrāfijas uzraudzība.

<i>Gēns</i>	<i>Risks dzīves laikā saslimt ar krūts vēzi</i>	<i>Ieteicamā radioloģiskā uzraudzība</i>	<i>Papildinformācija / Piezīmes</i>
<i>RAD51C / RAD51D</i>	10–24% (zems risks)	Vienu reizi gadā MR (ieteicama) un mamogrāfija (obligāta) no 40 gadu vecuma.	-

3. tabula

Radioloģiskā uzraudzība pacientiem ar ģenētiski pierādītām augsta riska P/TP ģenētiskajiem variantiem **vīriešiem**

<i>Gēns</i>	<i>Risks dzīves laikā saslimt ar krūts vēzi</i>	<i>Ieteicamā Radioloģiskā uzraudzība</i>
<i>BRCA1 / BRCA2</i>	7%	Klīniskā krūšu pārbaude no 35 gadu vecuma vienu reizi gadā. Vienu reizi gadā krūšu mamogrāfija no 50 gadu vecuma, vai 10 gadus pirms jaunākā vīriešu krūts vēža gadījuma ģimenē.

3. CITU ORGĀNU AUGSTA VĒŽA RISKĀ NOVĒROŠANA PERSONĀM AR P/TP ĢENĒTISKO VARIANTU

Papildus apsverama radioloģiska izmeklēšana arī citām orgānu sistēmām. Saistībā ar vēža predispozīciju un augsta riska gēnu ekspresiju dažādos orgānos, pacientiem var būt paaugstināts ļaundabīgo audzēju attīstības risks arī ārpus primāri skartajiem orgāniem. Tādēļ nepieciešams apsvērt papildu šo orgānu attēldiagnostiku un regulāru uzraudzību atbilstoši konkrētajam gēnam, sindromam un starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām (piemēram, visa ķermeņa MR vai mērķētu orgānu izmeklējumus pēc indikācijām (skat. 4. tab. un 3. pielikumu).

4. tabula

Citu orgānu uzraudzība (papildus krūts dziedzerim)

<i>Gēns</i>	<i>Papildu attēldiagnostika / uzraudzība</i>
<i>ATM, BRCA2, STK11, TP53</i>	Aizkuņģa dziedzera vēža skrīningu ar MR/MRHP ar kontrastvielu un/vai EUS nepieciešams veikt reizi gadā, sākot no 50 gadu vecuma (vai 10 gadus jaunākā vecumā nekā agrākā eksokrīnā aizkuņģa dziedzera vēža diagnoze ģimenē, atkarībā no tā, kas ir agrāk), ja ciltskokā kaut vienam no pirmās vai otrās pakāpes radniekiem no tā paša ģimenes ciltskoka zara, kurā identificēts P/TP ģenētiskais variants, ir diagnosticēts eksokrīns aizkuņģa dziedzera vēzis. <i>STK11</i> gadījumā skrīnings no 35 gadu vecuma.

<i>Gēns</i>	<i>Papildu attēldiagnostika / uzraudzība</i>
<i>TP53</i>	Ikgadēja visa ķermeņa MR un galvas smadzeņu MR, kā arī vēdera dobuma ultrasonogrāfija adrenokortikālo audzēju agrīnai diagnostikai.
<i>PTEN</i>	Vairogdziedzera ultrasonogrāfija reizi gadā; nieru ultrasonogrāfija ik pēc 1–2 gadiem.
<i>ATM, CHEK2, BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53</i>	Prostatas vēzis. Vīriešiem, kuriem identificēts P/TP ģenētiskais variants, rekomendēts PSA tests un digitāli rektāla izmeklēšana pie urologa, sākot no 40 gadu vecuma.

Atsevišķi T/TP ģenētiskie varianti ir saistīti ne tikai ar krūts un olnīcu vēža attīstību, bet arī ar paaugstinātu citu orgānu ļaundabīgo audzēju risku (skat. 4. tab. un 3. pielikumu). Tādēļ šīm personām nepieciešama papildus mērķēta novērošana, ņemot vērā konkrēto gēnu, sindromu un ģimenes anamnēzi.

Novērošanas stratēģija jānosaka individuāli, balstoties uz:

1. attiecīgā gēna ietekmi uz konkrētu orgānu vai audzēja tipu;
2. ģimenes vēsturi un audzēju rašanās vecumu;
3. starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām (NCCN, ESMO, NICE);
4. pacienta vecumu, dzimumu un vispārējo veselības stāvokli.

Riska novērtēšana un uzraudzība jāveic multidisciplināras komandas sastāvā, iesaistot onkologu, ģenētiķi, ginekologu, gastroenterologu, dermatologu, mamologu un citus speciālistus pēc nepieciešamības.

Mērķis ir nodrošināt:

1. savlaicīgu ļaundabīgo audzēju atklāšanu agrīnās stadijās;
2. profilaktisku pasākumu īstenošanu;
3. un dzīvildzes un dzīves kvalitātes uzlabošanu ilgtermiņā.

4. ĶIRURĢISKA RISKA SAMAZINĀŠANA

4.1. Ķirurģiska riska samazināšana ar abpusēju mastektomiju

Riska samazinoša abpusēja mastektomija (RSM) ir viena no efektīvākajām krūts vēža riska mazināšanas metodēm personām, kurām konstatēts P/TP gēna variants augsta riska pārmantota krūts vēža sindroma predispozīcijas gēnos.

Pirms lēmuma pieņemšanas nepieciešama konsultācija ar mamologu (krūts ķirurgu), kuras laikā jāapspriež:

1. riska samazināšanas pakāpe un sagaidāmā efektivitāte;

2. iespējas veikt krūšu rekonstrukciju un pieejamās rekonstruktīvās tehnikas;
3. iespējamie ķirurģiskie un anestēzijas riski;
4. ģimenes anamnēze un individuālais risks veselās krūts dziedzerā audos noteiktā vecumā;
5. ietekme uz dzīvildzi un sekundāro vēžu risku;
6. psiholoģiskie, sociālie un dzīves kvalitātes aspekti, kas saistīti ar RSM.

Pēc risku samazinošas mastektomijas regulāra radioloģiska krūšu profilaktiska izmeklēšana (MR, MG vai US) nav indicēta. Apsverama vienreizēja pēcoperācijas attēldiagnostika, lai izvērtētu atlikušā audu stāvokli un rekonstrukcijas rezultātus. Pacientēm jāturpina klīniskā izmeklēšana pie speciālista un regulāra krūšu pašizmeklēšana, ievērojot rekomendēto biežumu un metodi.

4.2. Ķirurģiska riska samazināšana ar abpusēju salpingo-ovarektomiju

Riska samazinoša abpusēja salpingo-ovarektomija (RSSO) ir viena no efektīvākajām olnīcu un olvadu vēža riska mazināšanas metodēm personām, kurām konstatēts P/TP gēna variants augsta riska pārmantota olnīcu vēža sindroma predispozīcijas gēnos.

1. RSSO veikšanas laiks atbilstoši gēnam:
 - 1.1. **BRC1A1**: ieteicams veikt **35–40 gadu** vecumā, ņemot vērā ar vecumu saistīto olnīcu un olvadu vēža riska pieaugumu;
 - 1.2. **BRC1A2**: tā kā olnīcu vēzis šī gēna P/TP variantu nesējām attīstās vidēji 8–10 gadus vēlāk nekā **BRC1A1** gadījumā, RSSO vēlams veikt **40–45 gadu** vecumā, ja vien ģimenes anamnēze nenorāda uz nepieciešamību operāciju veikt agrāk.
2. Pirmsoperācijas izvērtēšana:
 - 2.1. pirms RSSO veikšanas ieteicams noteikt CA-125 marķiera līmeni un veikt iegurnā ultrasonogrāfiju (US);
 - 2.2. jāizvērtē pacienta vispārējais veselības stāvoklis un blakus slimības;
 - 2.3. ar pacienti jāpārrunā menopauzes sekas un iespējamie risinājumi (īpaši, ja RSSO tiek veikta premenopauzālā vecumā).
3. Pēcoperācijas aprūpe un veselības uzraudzība. Pēc RSSO ir svarīgi regulāri novērtēt:
 - 3.1. kaulu minerālblīvumu un osteoporozes risku;
 - 3.2. sirds un asinsvadu sistēmas veselību;
 - 3.3. psihosociālo, neiroloģisko un seksuālo veselību, kā arī vispārējo dzīves kvalitāti.
4. Hormonu aizstājterapija (HAT):
 - 4.1. HAT nav kontrindicēta pacientēm bez krūts vēža diagnozes;

4.2. premenopauzāla vecuma pacientēm bez krūts vēža ieteicams pārrunāt HAT lietošanas iespējas pirms RSSO, lai mazinātu priekšlaicīgas menopauzes negatīvo ietekmi;

4.3. HAT plānošana jāveic kopā ar ginekologu vai citu kvalificētu speciālistu, kuram ir pieredze menopauzes simptomu korekcijā;

4.4. HAT režīms jāpielāgo, ņemot vērā pacientes individuālo krūts vēža vēsturi un riska samazināšanas stratēģijas;

4.5. HAT var būt nozīmīga, lai mazinātu priekšlaicīgas menopauzes negatīvo ietekmi uz sievietes kaulu, sirds-asinsvadu, seksuālo un psihosociālo veselību.

5. REPRODUKTĪVO JAUTĀJUMU APSPIEŠANA SIEVIETĒM PREMENOPAUZĀLĀ VECUMĀ

Sievietēm ar P/TP gēnu variantiem un plānotu riska samazinošu ķirurģisku iejaukšanos (piem., RSSO) ieteicams savlaicīgi apspriest reproduktīvos jautājumus ar kvalificētu speciālistu.

1. Reproductīvā plānošana. Ja nepieciešams, paciente jānosūta pie reproduktologa, lai apspriestu:

1.1. ar vecumu saistītos reproduktīvos aspektus un fertilitātes samazināšanos;

1.2. *in vitro* apaugļošanas (IVF) iespējas;

1.3. olšūnu vai embriju krioprezervāciju (sasaldēšanu);

1.4. preimplantācijas ģenētiskās testēšanas (PGT) iespējas pārmantotu gēnu variantu gadījumā;

1.5. adoptācijas alternatīvas.

2. Grūtniecības plānošana pēc fertilitātes saglabāšanas:

2.1. ja olšūnas vai embriji ir sasaldēti, grūtniecību var plānot arī gadījumos, kad ir saglabāta dzemde, bet olvadi vai olnīcas ir izoperēti;

2.2. par reproduktīvajām iespējām jāinformē pacients pirms riska samazinošas operācijas veikšanas.

3. Olnīcu funkcija un menopauzes risks:

3.1. personām ar *BRCA1* gēna T/TP variantu pastāv paaugstināts risks agrīnai menopauzei un priekšlaicīgai olnīcu funkcijas izsīkšanai;

3.2. šīm pacientēm īpaši svarīgi savlaicīgi apsvērt fertilitātes saglabāšanas pasākumus un pārrunāt iespējas ar reproduktologu.

BIBLIOGRĀFIJA

1. NCCN, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Version 2.2026 — October 18, 2025.

Olnīcu/olvadu/dzemdes vēža rekomendācijām izmantotā literatūra (visas vismaz 2A pierādījumu līmenis)

2. Ovarian/Fallopian Tube/Peritoneal/Uterine Cancers References | Kobayashi M, Kitahara Y, Hasegawa Y, Tsukui Y, Hiraishi H, Iwase A. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res 2022; 48:1513-1522.

3. Vignarajan CP, Malhotra N, Singh N. Ovarian reserve and assisted reproductive technique outcomes after laparoscopic proximal tubal occlusion or salpingectomy in women with hydrosalpinx undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26:1070-1075.

4. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998; 339:424-428. Al Hilli MM, Pederson HJ. Controversies in hereditary cancer management. Obstet Gynecol 2021; 137:941-955.

5. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2020; 301:875-884. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2022; 305:1627.

6. Wheeler LJ, Desanto K, Teal SB, Sheeder J, Guntupalli SR. Intrauterine device use and ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2019; 134:791-800.

7. Balayla J, Gil Y, Lasry A, Mitric C. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. J Obstet Gynaecol 2021; 41:848-853.

8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA 2017; 317:2402-2416.

9. Hickey M, Trainer A, Braat S, Davey MA, Krejany E, Wark J. What Happens After Menopause? (WHAM): protocol for a prospective, multicentre, age-matched cohort trial of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk premenopausal women. BMJ Open 2017; 7:e018758;

10. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, et al. Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: A nonrandomized controlled trial. JAMA Oncol 2021; 7:1203-1212.

11. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1

or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019; 153:192-200.

12. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29:767-794.

13. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol* 2019;133:e279-e284; SGO statement: <https://www.sgo.org/resources/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention>

14. Gaba F, Goyal S, Marks D, et al; PROTECTOR team. Surgical decision making in premenopausal BRCA carriers considering risk-reducing early salpingectomy or salpingo-oophorectomy: a qualitative study. *J Med Genet* 2022; 59:122-132.

15. Hanley GE, Pearce CL, Talhouk A, et al. Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. *JAMA Netw Open* 2022; 5:1-10.

16. Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:dju410.

17. de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al. Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: Multicenter cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113:1203-1211.

18. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 132:111-115.

19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.

20. Kuittinen T, Tulokas S, Rahkola-Soisalo P, et al. Pelvic organ prolapse after hysterectomy: A 10-year national follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102:556-566.

21. Tulokas S, Mentula M, Härkki P, et al. Stress urinary incontinence after hysterectomy: a 10-year national follow-up study. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305:1089-1097.

22. Manyonda I, S Talaulikar V, Pirhadi R, Onwude J. Progestogens are the problem in hormone replacement therapy: Time to reappraise their use. *Post Reprod Health* 2020; 26:26-31.

23 Hoffman SR, Governor S, Daniels K, et al. Comparative safety of conjugated estrogens/bazedoxifene versus estrogen/progestin combination hormone therapy among women in the United States: a multidatabase cohort study. *Menopause* 2023; 30:824-830.

Krūts/ aizkuņģa dziedzera vēža rekomendācijām izmantotā literatūra

23. NCCN, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Version 2.2026— October 18,2025.

24. Lee, K. Seifert, B.A. Shimelis, H. Clinical validity assessment of genes frequently tested on hereditary breast and ovarian cancer susceptibility sequencing panels *Genet Med.* 2019; 21:1497-1506.
25. Melchor, L. · Benitez, J. The complex genetic landscape of familial breast cancer *Hum Genet.* 2013; 132:845-863.
26. Gabai-Kapara, E. Lahad, A. Kaufman, B. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111:14205-14210.
27. Breast Cancer Association Consortium. Dorling, L. Carvalho, S. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women *N Engl J Med.* 2021; 384:428-439.
28. Hu, C. Hart, S.N. Gnanaolivu, R. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer *N Engl J Med.* 2021; 384:440-451
29. Greenberg, S. Buys, S.S. Edwards, S.L. Population prevalence of individuals meeting criteria for hereditary breast and ovarian cancer testing *Cancer Med.* 2019; 8:6789-6798.
30. Nelson, H.D. · Pappas, M. · Cantor, A. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force *JAMA.* 2019; 322:666-685.
31. Stefansdottir, V. Thorolfssdottir, E. Hognason, H.B. Web-based return of BRCA2 research results: one-year genetic counselling experience in Iceland *Eur J Hum Genet.* 2020; 28:1656-1661.
32. Rowley, S.M. Mascarenhas, L. Devereux, L. Population-based genetic testing of asymptomatic women for breast and ovarian cancer susceptibility *Genet Med.* 2019; 21:913-922.
33. Frebourg, T. Bajalica Lagercrantz, S. Oliveira, C. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes *Eur J Hum Genet.* 2020; 28:1379-1386.
34. Hettipathirana, T. Macdonald, C. Xie, J. The value of clinical breast examination in a breast cancer surveillance program for women with germline BRCA1 or BRCA2 mutation *Med J Aust.* 2021; 215:460-464.
35. Boyd, N.F. Guo, H. Martin, L.J. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer *N Engl J Med.* 2007; 356:227-236.
36. Mann, R.M. Kuhl, C.K. Moy, L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening *J Magn Reson Imaging.* 2019; 50:377-390.
37. Gao, Y. Reig, B. Heacock, L. Magnetic resonance imaging in screening of breast cancer *Radiol Clin North Am.* 2021; 59:85-98.
38. Guindalini, R.S.C. Zheng, Y. Abe, H. Intensive surveillance with biannual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in BRCA1 mutation carriers *Clin Cancer Res.* 2019; 25:1786-1794.

39. Kuhl, C. Weigel, S. Schrading, S. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial *J Clin Oncol.* 2010; 28:1450-1457.
40. Riedl, C.C. Luft, N. Bernhart, C. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density *J Clin Oncol.* 2015; 33:1128-1135.
41. Vreemann, S. van Zelst, J.C.M. Schlooz-Vries, M. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI *Breast Cancer Res.* 2018; 20:84.
42. Phi, X.A. Saadatmand, S. De Bock, G.H. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis *Br J Cancer.* 2016; 114:631-637.
43. Lee, C.S. Monticciolo, D.L. Moy, L. Screening guidelines update for average-risk and high-risk women *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 214:316-323.
44. Hadar, T. Mor, P. Amit, G. Presymptomatic awareness of germline pathogenic BRCA variants and associated outcomes in women with breast cancer *JAMA Oncol.* 2020; 6:1460-1463.
45. Geuzinge, H.A. Obdeijn, I.M. Rutgers, E.J.T. Cost-effectiveness of breast cancer screening with magnetic resonance imaging for women at familial risk *JAMA Oncol.* 2020; 6:1381-1389.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019; 394:1159-1168.
47. Schrijver, L.H. Olsson, H. Phillips, K.A. Oral contraceptive use and breast cancer risk: Retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr.* 2018; 2:pk023.
48. Gordhandas, S. Norquist, B.M. Pennington, K.P. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits *Gynecol Oncol.* 2019; 153:192-200.
49. USPST, Force Owens, D.K. Davidson, K.W. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019; 322:857-867.
50. King, M.C. Wieand, S. Hale, K. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001; 286:2251-2256.
51. Phillips, K.A. Milne, R.L. Rookus, M.A. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3091-3099.

52. Carbine, N.E. Lostumbo, L. Wallace, J. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4:CD002748.
53. Wood, M.E. McKinnon, W. Garber, J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer.
54. Li, X. You, R. Wang, X. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:3971-3981.
55. Heemskerk-Gerritsen, B.A.M. Jager, A. Koppert, L.B. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 177:723-733.
56. Kuchenbaecker, K.B. Hopper, J.L. Barnes, D.R. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers *JAMA.* 2017; 317:2402-2416.
57. Giannakeas, V. Narod, S.A. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167:263-267.
58. Domchek, S.M. Friebel, T.M. Singer, C.F. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304:967-975.
59. Chlebowski, R.T. Rohan, T.E. Manson, J.E. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: Analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1:296-305.
60. Evans, D.G. Susnerwala, I. Dawson, J. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers *J Med Genet.* 2010; 47:710-711.
61. Yang, X. Leslie, G. Doroszuk, A. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families *J Clin Oncol.* 2020; 38:674-685.
62. Page, E.C. Bancroft, E.K. Brook, M.N. Interim results from the IMPACT study: Evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers *Eur Urol.* 2019; 76:831-842.
63. Pancreatic cancer in adulthood: diagnosis and management NICE guideline [NG85]. Published February 7, 2018. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>. Published 2018 Date accessed: March 23, 2022.
64. Tischkowitz, M. Balmana, J. Foulkes, W.D. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) *Genet Med.* 2021; 23:1416-1423.
65. Goggins, M. Overbeek, K.A. Brand, R. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium *Gut.* 2020; 69:7-17.

PIELIKUMI

1. pielikums

Ģenētiskās testēšanas indikācijas atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām

Kategorija	NCCN (v2.2026)	ESMO (2023)	NICE (2023)
Krūts vēzis ≤50 g. v.	✓	✓	✓
Trīskārši negatīvs krūts vēzis ≤60 g. v.	✓	✓	✓ (noteikti, ja <40 g. v.)
Krūts vēzis vīrietim	✓	✓	✓
Abpusēji vai vairāki primārie audzēji	✓	✓	✓
Olnīcu / olvadu / vēderplēves vēzis	✓ (jebkurā vecumā)	✓	✓
Aizkuņģa dziedzera vai metastātisks prostatas vēzis	✓	✓	✓ (ja ģimenes grupēšanās)
≥2 saslimuši tuvi radnieki	✓	✓	✓
Zināms ģimenes patogēns vai ticami patogēns ģenētiskais variants (P/TP)	✓	✓	✓
Augsta etniskā ciltstēva ģenētiskā varianta izplatība	✓	✓	Pēc izvērtējuma
≥10% patogēna/ticami patogēna ģenētiskā varianta iespējamība pēc modeļa	✓	✓	✓

2. pielikums

Latvijas Medicīniskās Ģenētikas asociācijas vadlīnijas onkoģenētiskai konsultācijai

Pirmstesta konsultācija:

1. Ģimenes vēstures informācija līdz 3 paaudzēm no probanda.
2. Detalizēta medicīniskā, tai skaitā ķirurģiskā vēsture. Onkoloģiskā anamnēze (piemēram, vecums, histoloģija, bilaterālisms) un patoloģijas ziņojumi.
3. Kancerogēnu iedarbība (piemēram, staru terapijas vēsture).
4. Reproductīvā vēsture un hormonālo vai perorālo kontraceptīvo līdzekļu lietošanas anamnēze.
5. Smēķēšanas, alkohola vai citu ar vēža risku saistītu vielu iedarbības vēsture.
6. Fokusēta fiziskā izmeklēšana (veikta kvalificēta klīnicista) pēc nepieciešamības.
7. Informēt pacientu par iespējamajiem testa rezultātiem: negatīvi, pozitīvi un neskaidras klīniskās nozīmes varianti.
8. Saņemt rakstveida informētu piekrišanu ģenētiskajam izmeklējumam. Pārrunāt rezultātu izpaušanas plānu, ieskaitot iespēju, ka pacients var piekrist sniegt informāciju par testa rezultātiem tuviem radniekiem vai laulātajam, ja rezultāti ir pieejami gadījumā, kad pacients ir miris vai nespējīgs.
9. Iespējamās uzraudzības iespējas, ja pozitīvs rezultāts (pastiprināta uzraudzība, riska mazināšanas līdzekļi un riska mazināšanas ķirurģija) saskaņā ar augšminētajām vadlīnijām.
10. Ģenētiskās testēšanas izmaksas.

Pēctesta konsultācija:

1. Izsniegt ģenētiskā izmeklējuma rezultātus uz rokas, tos izskaidrojot.
2. Ja pozitīvs rezultāts, tad iedot pacienta vēstuli, kurā ir norādīta sekojoša informācija:
 - 2.1. diagnoze ar ORPHA kodu un SSK-10 kodu (informācija par reto slimību pacientu aprūpes iespējām);
 - 2.2. DNS diagnostikas rezultātu: Ģenētiskās izmaiņas aprakstītas pēc HGVS standarta;
 - 2.3. norādīti audzēju riski % individuāli katram gēnam un ar to saistītai ģenētiskai izmaiņai;
 - 2.4. pēcnācēju risks. Neaizmirst bi-alēlisko audzēju iedzimšanas risku kā, piemēram, Fankoni anēmijas risku bērniem bērniem pārmantotā BRCA1/2 gadījumā;
 - 2.5. aktuālais rekomendāciju plāns (pārrunāt mūža uzraudzības iespējas, risku reducējošo operāciju iespējas, citi prevencijas pasākumi), skat. 1. pielikumu.

3. Kaskādes skrīninga vēstule ģimenes locekļiem, kur norādīts kā un kur var veikt ģenētisko testēšanu pirmās pakāpes radniekiem. Norādīt iespēju, kur var pieteikties uz konsultāciju.
4. Iedot pacientam nosūtījumu turpmākai uzraudzībai, lai nodrošinātu aprūpi bez pārtraukuma.
5. Ja ģenētiskā izmeklējuma rezultātā ir saņemts negatīvs rezultāts, tad uzraudzības plāns pēc populāciju skrīninga.
6. Ja ģenētiskā izmeklējuma rezultātā ir atbilde par neskaidras klīniskās nozīmes variantu (VUS), tad nepieņem klīnisku lēmumu, balstoties uz ģenētisko rezultātu. Medicīniskie lēmumi atkarīgi no veselības stāvokļa un ģimenes vēstures.
7. Informatīvai pacientu vēstulei pievienot ģimenes numuru, lai veicot, segregācijas analīzi, var izmantot vairākus parametrus ģenētisko izmaiņu kontrolei.
8. Pievienot atrunu, ka sniegtā informācija aptver visus gadījumus, bet katra pacienta uzraudzība ir individuāla.

Izmantotā literatūra:

1. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J 2 Clin Oncol 2015; 33:3660-3667.
2. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, Burnett B, Tillmanns T. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian 3 cancer. J Genet Couns 2013; 22:155-163.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic 4 Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009; 113:957-966.
4. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL; SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited 5 gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2015; 136:3-7.
5. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Laccetti C, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38:1222- 6 1245.
6. Weitzel JN, Blazer KR, Macdonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the art and future directions in the era of 7 personalized medicine. CA Cancer J Clin 2011; 61:327-359.
7. Committee on Bioethics; Committee on Genetics, and American College of Medical Genetics and; Genomic Social; Ethical; Legal Issues Committee. Ethical and policy 8 issues in genetic testing and screening of children. Pediatrics 2013; 131:620-622.

8. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation 9 testing for appropriate patient care. *Genet Med* 2018; 20:1515-1521.
9. Kilbride MK, Bradbury AR. Evaluating web-based direct-to-consumer genetic tests for cancer susceptibility. *JCO Precis Oncol* 2020 Mar 5;4:PO.19.00317.
10. Green R, Berg J, Grody W, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15:565-574. 12 Terraf P, Pareja F, Brown DN, et al. Comprehensive assessment of germline pathogenic variant detection in tumor-only sequencing. *Ann Oncol* 2022; 33:426-433.
11. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019; 30:1221-1231.
12. Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2023; 34:215-227.
13. Duffy MJ, Diamandis EP, Crown J. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a pan-cancer screening test: is it finally on the horizon? *Clin Chem Lab Med* 2021; 59:1353-1361.
14. Offit K, Sharkey C, Green D, et al. Regulation of laboratory-developed tests in preventive oncology: Emerging needs and opportunities. *J Clin Oncol* 2023; 41:11-21. 17 Hackshaw A, Clarke C, Hartman A-R. New genomic technologies for multi-cancer early detection: Rethinking the scope of cancer screening. *Cancer Cell* 2022; 40:109-113.
15. Raoof S, Lee R, Jajoo K, et al. Multicancer early detection technologies: A review informed by past cancer screening studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31:1139-1145.
16. Offit K, Levran O, Mullaney B, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1548-1551.
17. Kurian AW, Ward KC, Abrahamse P, et al. Time trends in receipt of germline genetic testing and results for women diagnosed with breast cancer or ovarian cancer, 2012-2019. *J Clin Oncol* 2021; 39:1631-1640.
18. Esterling L, Wijayatunge R, Brown K, et al. Impact of a cancer gene variant reclassification program over a 20-year period. *JCO Precis Oncol* 2020; 4:PO.20.00020. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA* 2018; 320:1266-1274.
19. Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting interpretation of genetic variants and cancer risk by commercial laboratories as assessed by the prospective registry of multiplex testing. *J Clin Oncol* 2016; 34:4071-4078.

3.pielikums

Augsta riska gēni un absolūtie riski

Pēc (NCCN Guidelines Version 2.2026 Gene Summary: Risks and Management).Apkopoti 2025. gada dati. Rekomendē veikt datu pārbaudi katru gadu.

<i>Gēns</i>	<i>Primārais krūts vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Kontra-laterālais krūts vēzis</i>	<i>Vīriešu krūts vēzis</i>	<i>Olnīcu vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Aizkuņģa dziedzera vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Prostatas vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Citi vēži</i>
BRCA1 [1]	60%–72%	20 gadu kumulatīvais risks: 30%–40%. 15 gadu kumulatīvais risks pirms-menopauzes sievietēm: >20%.	Absolūtais risks: 0.2%–1.2% līdz 70 gadu vecumam	39-58%	<5%	7%–26%	
BRCA2	55%–69%	20 gadu kumulatīvais risks: 25%. 15 gadu kumulatīvais risks pirms-menopauzes sievietēm: >20%.	1.8%–7.1% līdz 70 gadu vecumam	13-29%	5%–10%	19%–61%	Melanoma
CDH1 [2,3]	37%–55%						Iedzimts difūzs kuņģa vēzis (HDGC)
PALB2	32%–53%	10 gadu kumulatīvais risks: 5%–8%	Absolūtais risks: 0.9% līdz 70 gadu vecumam	3-5%	2%–5%		
PTEN [3]	40%–60%						Vairogdziedera, endometrija, zarnu u.c.
STK11 [3]	32%–54%			Neepitēliālais olnīcu vēzis >10%.	>15%		

<i>Gēns</i>	<i>Primārais krūts vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Kontra-laterālais krūts vēzis</i>	<i>Vīriešu krūts vēzis</i>	<i>Olnīcu vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Aizkuņģa dziedzera vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Prostatas vēzis (absolūtais risks)</i>	<i>Citi vēži</i>
TP53 [4]	>60%	10 gadu kumulatīvais risks: 18-49%		2-3%	~5%		Klasiskā LFS spektra vēži (papildus krūts vēzim): mīksto audu sarkoma, osteosarkoma, CNS audzējs, ACC, melanoma, kolorektālais, kuņģa un prostatas vēzis.
ATM	21-24%	10 gadu kumulatīvais risks 4%			5-10%		
BARD1	17-30%						
CHEK2	23-27%	10 gadu kumulatīvais risks 6-8%					
NF1	20-40%						Ļaundabīgi perifērālo nervu apvalku audzēji, gastrointestināli stromāli tumori (GIST)
RAD51C	20%	10 gadu kumulatīvais risks <2%		Absolūtais risks 10-15%			
RAD51D	20%	10 gadu kumulatīvais risks <2%		Absolūtais risks 10-15%			

Komentāri:

[1] Komentārs: Krūts vēža risks šķiet zemāks BRCA1 R1699Q variantam (24% līdz 70 gadu vecumam) (Spurdle AB, et al. J Med Genet 2012;49:525-532). Skrīnings jāindividualizē, pamatojoties uz personīgo un ģimenes anamnēzi.

[2] Komentāri: Lūpas šķeltne ar vai bez aukslēju šķeltnes ir saistīta ar CDH1 P/LP variantiem (Frebourg T, et al. J Med Genet 2006;43:138-142).

[3] Uzraudzības plāns bez olnīcu vēža kontroles

Izmantotā literatūra:

1. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancersusceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol 2017; 13:581-588.
2. Domchek SM, Robson ME. Update on genetic testing in gynecologic cancer. J Clin Oncol 2019; 37:2501- 2509.
3. Breast Cancer Association Consortium. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in 9 breast cancer susceptibility genes. JAMA Oncol 2022; 8:e216744.
4. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes – Association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med 2021; 384:428-439.
5. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. J Clin Oncol 2023; 41:1703-1713.
6. Hu C, Polley EC, Yadav S, et al. The contribution of germline predisposition gene mutations to clinical subtypes of invasive breast cancer from a clinical genetic testing cohort. J Natl Cancer Inst 2020; 112:1231- 1241.
7. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. J Natl Cancer Inst 2018; 110:855-862.
8. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol 2017; 147:375-380.
9. Kurian A, Hughes E, Handorf E, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. Precis Oncol 2017; 1:1-12.
10. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2016; 2:482-490.
11. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. Gastroenterology 2015; 148:556-564.
12. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2015; 33:3124-3129.
13. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. JAMA 2018; 319:2401-2409.
14. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. Science 2009; 324:217.

15. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:1067-1074.
16. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, et al. An emerging paradigm for germline testing in pancreatic ductal adenocarcinoma and immediate implications for clinical practice: a review. *JAMA Oncol* 2020; 6:764-771.
17. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012; 2:41-46.
18. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015; 121:4382-4388.
19. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3382-3390.
20. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2020; 38:674-685.
21. Hsu FC, Roberts NJ, Childs E, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with pathogenic variants in the ATM gene. *JAMA Oncol* 2021; 7:1664-1668.