



**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicinos fakultetas

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir  
ginekologijos klinika

Viktorija Ilkevič VI kursas, 4 gr.

**VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS**

**Paveldimas polinkis susirgti krūties ir kiaušidžių vėžiu esant BRCA1/BRCA2 genų  
mutacijoms. Pacientų diagnostika, gydymas ir stebėjimas**

**Inherited Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer in the Presence of BRCA1/BRCA2  
Gene Mutations. Patient Diagnosis, Treatment and Follow-Up**

Darbo vadovas

Doc. Rasa Vansevičiūtė-Petkevičienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2025-04-28

# Turinys

SANTRUMPOS.....	4
SANTRAUKA.....	6
RAKTAŽODŽIAI:.....	6
SUMMARY.....	7
ĮVADAS.....	8
1.1. Darbo aktualumas ir naujumas.....	8
1.2. Darbo tikslas.....	8
1.3. Darbo uždaviniai.....	9
DARBO METODIKA.....	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
1.1. Krūties ir kiaušidžių vėžio epidemiologija, sergamumas ir mirtingumas.....	11
1.2. Paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas.....	12
1.2.1. BRCA1 ir BRCA2.....	13
1.2.2. TP53.....	13
1.2.3. STK11.....	13
1.2.4. PALB2.....	13
1.2.5. PTEN.....	14
1.2.6. CDH1.....	14
1.3. BRCA genų mutacijos.....	14
1.4. Krūties vėžys.....	15
1.4.1. Krūties vėžio diagnostika.....	15
1.4.2. Krūties vėžio, susijusio su BRCA mutacija, histologija.....	18
1.4.3. Krūties vėžio gydymas.....	19
1.4.4. Pacienčių stebėseną po krūties vėžio gydymo.....	23
1.4.5. Pacienčių atrankinė patikra.....	23
1.4.6. Prevencinės priemonės.....	24
1.5. Kiaušidžių vėžys.....	25
1.5.1. Kiaušidžių vėžio diagnostika.....	25
1.5.2. Kiaušidžių vėžio, susijusio su BRCA mutacija, histologija.....	27
1.5.3. Kiaušidžių vėžio gydymas.....	28
1.5.4. PARP inhibitoriai.....	29
1.5.5. Pacienčių stebėseną po kiaušidžių vėžio gydymo.....	30
1.5.6. Pacienčių atrankinė patikra.....	30
1.5.7. Prevencinės priemonės.....	31
1.6. Genetinis ištyrimas.....	32
1.7. Prevencijos rekomendacijos.....	34
1.7.1. Kūno sudėjimas, medžiagų apykaita.....	35

1.7.2.	Rūkymas, alkoholis.....	35
1.7.3.	Fizinis aktyvumas.....	35
1.7.4.	Nėštumo poveikis.....	36
1.7.5.	Žindymo poveikis.....	36
1.7.6.	Menarchės ir menopauzės poveikis.....	36
1.7.7.	Sudėtinės hormoninės kontraceptinės priemonės ir pakaitinės hormonų terapijos vartojimo poveikis.....	37
2.	REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	38
3.	IŠVADOS.....	38
4.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	40
5.	PRIEDAI.....	46

## SANTRUMPOS

- **BI-RADS-** (angl. *breast imaging-reporting and data system*) standartizuota krūties radiologinių vaizdų ir pokyčių interpretavimo sistema
- **BRCA 1/2-** (angl. *breast cancer gene*) krūties vėžio genai
- **RRmed-** (angl. *risk reducing medication*) riziką mažinantys vaistai
- **BRRS-** (angl. *breast risk-reducing surger*) riziką mažinanti operacija
- **BSO-** (angl. *bilateral salpingo-oophorectomy*) abipusė salpingooforektomija/ abipusis gimdos priedų pašalinimas
- **CA-125-** epitelinio kiaušidžių vėžio žymuo
- **Ca 15-3-** krūties vėžio žymuo
- **CDH1-** (angl. *cadherin 1*) vėžį slopinantis genas
- **DNR-** deoksiribonukleorūgštis
- **ECIS-** (angl. *European Cancer Information System*) Europos vėžio informacinė sistema
- **ER-** estrogenų receptorius
- **FIGO** (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) – Ginekologų ir akušerių tarptautinė federacija
- **FSH-** folikulus stimuliuojantis hormonas
- **HBOC-** (angl. *hereditary breast and ovarian cancer syndrome*) paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas
- **HE4-** (angl. *human epididymis protein 4*) žmogaus antsklidžio baltymas, epitelinio kiaušidžių vėžio žymuo
- **HER2-** (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorius 2
- **HGSOC-** (angl. *high-grade serous ovarian carcinoma*) serozinė aukšto laipsnio kiaušidžių karcinoma
- **Ki67-** ląstelių proliferacijos žymuo
- **KT-** kompiuterinė tomografija
- **KTO-** krūtį tausojanti operacija
- **LH-** liuteinizuojantis hormonas
- **LOH-** (angl. *loss of heterozygosity*) heterozigotiškumo praradimas, naviko savybė
- **MRT-** magnetinio rezonanso tomografija
- **NAD-** nikotinamido adenino dinukleotidas
- **NSM-** (angl. *nipple-sparing mastectomy*) spenelį tausojanti mastektomija
- **O-RADS-** (angl. *ovarian-adnexal imaging-reporting-data system*) standartizuota kiaušidžių radiologinių vaizdų ir pokyčių interpretavimo sistema

- **PALB2**- (angl. *partner and localizer of BRCA2*) vėžį slopinantis genas
- **PARP inhibitoriai**- poli(adenozindifosfato ribozės) polimerazės inhibitoriai
- **PD-L1**- (angl. *programmed death-ligand 1*) programuotas ląstelių žūties baltymo ligandas
- **PET-KT**- pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija
- **PJS**- Peutz-Jegherso sindromas
- **PR**- progesterono receptorius
- **PTEN**- (angl. *phosphatase and tensin homolog*) vėžį slopinantis genas
- **ROMA** (angl. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) algoritmas, vertinantis kiaušidžių vėžio piktybiškumo riziką
- **SPECT/KT** (angl. *single photon emission tomography with computed tomography*) radionuklidinė kompiuterinė tomografija su kompiuterine tomografija
- **CEA**- karcinoembrioninis antigenas, vėžio žymuo
- **PSO** (angl. *World Health Organization, WHO*) Pasaulio sveikatos organizacija
- **RAD51**- baltymas, dalyvaujantis DNR taisyme
- **STK11**- (angl. *serine/threonine protein kinase 11*) vėžį slopinantis genas
- **SSM**- (angl. *skin-sparing mastectomy*)- odą tausojanti mastektomija
- **TNM**- (angl. *tumor, node, metastases*) Tarptautinė navikų klasifikacija, piktybinių navikų išplitimo įvertinimo sistema
- **TP53**- (angl. *tumor protein p53*) vėžį slopinantis genas
- **UG**- ultragarsinis tyrimas
- **VUS**- (angl. *variants of uncertain significance*) nežinomos klinikinės reikšmės genetinis variantas.

## SANTRAUKA

**Tyrimo tikslas:** Išanalizuoti literatūros šaltinius, pateikti tyrimų duomenis ir rekomendacijas apie BRCA 1/2 genų mutacijas, jų įtaką krūties ir kiaušidžių vėžio išsivystymui, diagnostikai, gydymui ir stebėsenai.

**Tyrimo uždaviniai:** 1. Išnagrinėti genetinių mutacijų įtaką krūties ir kiaušidžių vėžių atsiradime 2. Aptarti kaip BRCA genų mutacijos nustatymas keičia krūties ir kiaušidžių vėžio diagnostikos, gydymo ir stebėjimo rekomendacijas 3. Išanalizuoti pacientų genetinio konsultavimo indikacijas ir gydytojo genetiko rekomendacijas, jų įtaką tolimesne paciento ir jo šeimos narių sveikatos priežiūrai 4. Išnagrinėti rizikos susirgti krūties ir kiaušidžių vėžiu mažinimo rekomendacijas.

**Tyrimo metodai:** Mokslinės literatūros ir naujausių tyrimų apžvalga apie BRCA1/2 genų mutacijas. Surinktų duomenų analizė, analizuojant ryšį tarp genetinių mutacijų ir ligos išsivystymo, diagnostikos bei gydymo rezultatų.

**Tyrimo rezultatai:** BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijos ženkliai didina krūties ir kiaušidžių vėžio išsivystymo riziką – iki 72% krūties vėžio ir iki 40% kiaušidžių vėžio atveju. Šios mutacijos sukelia DNR lūžius, kurie lemia agresyvesnių vėžio formų, pvz. trigubai neigiamo krūties vėžio, atsiradimą. Ankstyva BRCA genų mutacijų diagnostika, personalizuota pacientų stebėseną ir profilaktinės priemonės, ypač mastektomija ir salpingo-forektomija, reikšmingai gerina prognozę ir mažina mirtingumą. Papildomai rekomenduojami gyvenimo būdo pokyčiai, kartais- chemoprevencija, o pacientų stebėsenai taikomas individualus ištyrimo planas (ginekologo apžiūra su transvaginaline echoskopija, krūtų ultragarsinis, MRT tyrimai). BRCA mutacijas turintiems pacientams, susirgusiems krūties ar kiaušidžių vėžiu, efektyviausias gydymas yra taikant operacinį gydymą, platinos pagrindo chemoterapiją ir PARP inhibitorius. BRCA mutacijų identifikavimas ženkliai prisideda prie ankstyvos diagnostikos, efektyvaus gydymo ir pacientų gyvenimo kokybės gerinimo.

**Tyrimo išvados:** 1. Paveldėjus patologines genų mutacijas padidėja rizika susirgti krūties ir kiaušidžių vėžiu. Esant BRCA1/2 geno mutacijai rizika susirgti krūties vėžiu iki 80 metų didėja iki 72 %, o kiaušidžių vėžiu iki 40 %. 2. BRCA mutacijų nustatymas leidžia identifikuoti aukštos rizikos asmenis ir personalizuoti stebėjimo planus, į kuriuos įtraukiami dažnesni vaizdinės diagnostikos tyrimai, tikslinės terapijos priemonės. 3. Atsižvelgiant į šeimines anamnezę, pacientės amžių ir naviko charakteristikas, rekomenduojama atlikti genetinį ištyrimą, kurio identifikavimas keičia stebėjimo, prevencijos, diagnostikos ir gydymo planą. 4. Rizikos mažinimui ir ankstyvai diagnostikai svarbios reguliarios dažnesnės patikros, profilaktinės operacijos, medikamentinė prevencija ir sveikas gyvenimo būdas.

### RAKTAŽODŽIAI:

krūties vėžys, kiaušidžių vėžys, BRCA 1/2, genetinė predispozicija, epidemiologija, diagnostika, gydymas, stebėjimas, prevencija

## SUMMARY

**Aim:** To analyze literature sources, present available data, and provide recommendations about BRCA 1/2 gene mutations, their impact on the development of breast and ovarian cancer, diagnostics, treatment, and monitoring.

**Objectives:** 1. Examine the impact of genetic mutations on the onset of breast and ovarian cancers. 2. Discuss how the identification of BRCA gene mutations changes the recommendations for the diagnosis, treatment, and monitoring of breast and ovarian cancer. 3. Analyze the indications for genetic counseling for patients and the recommendations of genetic doctors, and their impact on the healthcare of the patient and their family members. 4. Examine recommendations for reducing the risk of developing breast and ovarian cancer.

**Methods:** Review of scientific literature and recent studies on BRCA1/2 gene mutations and their association with breast and ovarian cancer risk. Analysis of the data collected to determine the association between genetic mutations and disease development, diagnosis and treatment outcomes.

**Results:** The literature review revealed that BRCA1 and BRCA2 gene mutations significantly increase the risk of developing breast and ovarian cancer, up to 72% for breast cancer and 40% for ovarian cancer. These mutations cause DNA breaks that lead to the development of more aggressive cancer types, such as triple-negative breast cancer. Early diagnosis of BRCA gene mutations, personalized surveillance, and preventive measures, particularly mastectomy and salpingo-oophorectomy, significantly improve prognosis and reduce mortality. In addition, chemoprevention and lifestyle changes are recommended, and more frequent and sensitive imaging tests, such as MRI or transvaginal ultrasound, are used to monitor patients. The most effective treatment for patients with BRCA mutations includes surgery, platinum-based chemotherapy, and PARP inhibitors. Identifying BRCA mutations substantially contribute to early diagnosis, effective treatment, and improved quality of life for patients.

**Conclusions:** 1. Inheriting pathological gene mutations increases the risk of developing breast and ovarian cancer. In the presence of a BRCA1/2 gene mutation, the risk of developing breast cancer by the age of 80 increases to 72%, and the risk of ovarian cancer rises to 40%. 2. The identification of BRCA mutations allows for the recognition of high-risk individuals and the personalization of surveillance plans, which include more frequent imaging diagnostics and targeted therapy measures. 3. Considering family history, the patient's age, and tumor characteristics, genetic testing is recommended. The results of this testing influence the monitoring, prevention, diagnosis, and treatment plan. 4. Regular, more frequent screening, prophylactic surgery, medical prevention and a healthy lifestyle are important for risk reduction and early diagnosis.

## IVADAS

Krūties ir kiaušidžių piktybiniai navikai yra vienos iš labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, turinčios didelį poveikį moterų sveikatai, gyvenimo kokybei ir gyvenimo trukmei. Šiuolaikinė genetinių metodų ir diagnostinių tyrimų taikymas rodo, kad paveldimi genetiniai pakitimai, ypač tokie kaip BRCA 1/2 genų mutacijos, reikšmingai padidina riziką susirgti šiomis onkologinėmis ligomis. Jas turinčioms moterims gyvenimo eigoje rizika susirgti krūties vėžiu gali siekti net iki 72 %, o kiaušidžių vėžiu – iki 40 % (1).

Ankstyva BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų diagnostika yra ypač svarbi, nes tai leidžia ne tik laiku nustatyti padidėjusią vėžio riziką, bet ir priimti sprendimus dėl prevencijos, tokius kaip reguliari sveikatos stebėseną, gyvenimo būdo pokyčiai, profilaktinės medikamentinės ar chirurginės intervencijos (2).

Darbe bus nagrinėjama paveldimų BRCA 1/2 genų mutacijų įtaka krūties ir kiaušidžių vėžio vystymuisi, diagnostikos ir gydymo metodai bei pacientų stebėjimo svarba. Analizuojant naujausią mokslinę literatūrą, siekiama pateikti išsamius duomenis ir rekomendacijas apie šių genetinių mutacijų reikšmę, vėžio susijusio su šiomis mutacijomis diagnostines bei terapines galimybes ir strategijas, kurios užkirstų kelią ligos progresavimui arba padėtų veiksmingai su ja kovoti.

### **1.1. Darbo aktualumas ir naujumas**

Krūties ir kiaušidžių vėžys yra viena dažniausių moterų onkologinių ligų pasaulyje, o BRCA1/2 genų mutacijos žymiai padidina šių vėžių išsivystymo riziką. Ankstyvas šių mutacijų nustatymas suteikia galimybę efektyviai valdyti ligos riziką taikant individualizuotą gydymą ir stebėjimą. Taikant naujausius genetinius diagnostikos tyrimus ir stebėjimo metodus (krūtų MRT, krūtų ir kiaušidžių UG, vėžio žymenys) bei papildomo gydymo rekomendacijas (PARP inhibitoriai) galima pagerinti pacientų priežiūros ir gydymo kokybę.

### **1.2. Darbo tikslas**

Išanalizuoti literatūros šaltinius, pateikti turimus duomenis ir rekomendacijas apie BRCA 1/2 genų mutacijas, jų įtaką krūties ir kiaušidžių vėžio išsivystymui, diagnostikai, gydymui ir stebėsenai.



### **1.3.Darbo uždaviniai**

1. Išnagrinėti genetinių mutacijų įtaką krūties ir kiaušidžių vėžiui išsivystyti.
2. Apžvelgti kaip BRCA genų mutacijos nustatymas keičia krūties ir kiaušidžių vėžio diagnostikos gydymo ir stebėjimo rekomendacijas.
3. Išanalizuoti pacientų genetinio konsultavimo indikacijas ir gydytojo genetiko rekomendacijas, nustčius BRCA 1/2 mutacijas, jų įtaką tolimesnei paciento ir jo šeimos narių sveikatos priežiūrai.
4. Išnagrinėti rizikos susirgti krūties ir kiaušidžių vėžiu mažinimo rekomendacijas.

## DARBO METODIKA

Literatūros apžvalga atliekama naudojant mokslo straipsnius, knygas, klinikines gaires. Literatūros paieška atlikta naudojant duomenų bazines: PubMed, UpToDate, ClinicalKey, Google Scholar, ScienceDirect ir kiti. Paieškos raktiniai žodžiai: "BRCA1 mutations", "BRCA2 mutations", "breast cancer genetic predisposition", "ovarian cancer genetic predisposition", "BRCA mutation management", "genetic testing for BRCA mutations", "cancer surveillance in BRCA carriers".

Paieškos kriterijai:

- Publikacijų metai: paskutiniai 10 metų (2015–2025 m.)
- Kalba: anglų arba lietuvių
- Publikacijų tipai: originalūs tyrimai, apžvalginiai straipsniai, klinikinės gairės, metaanalizės.

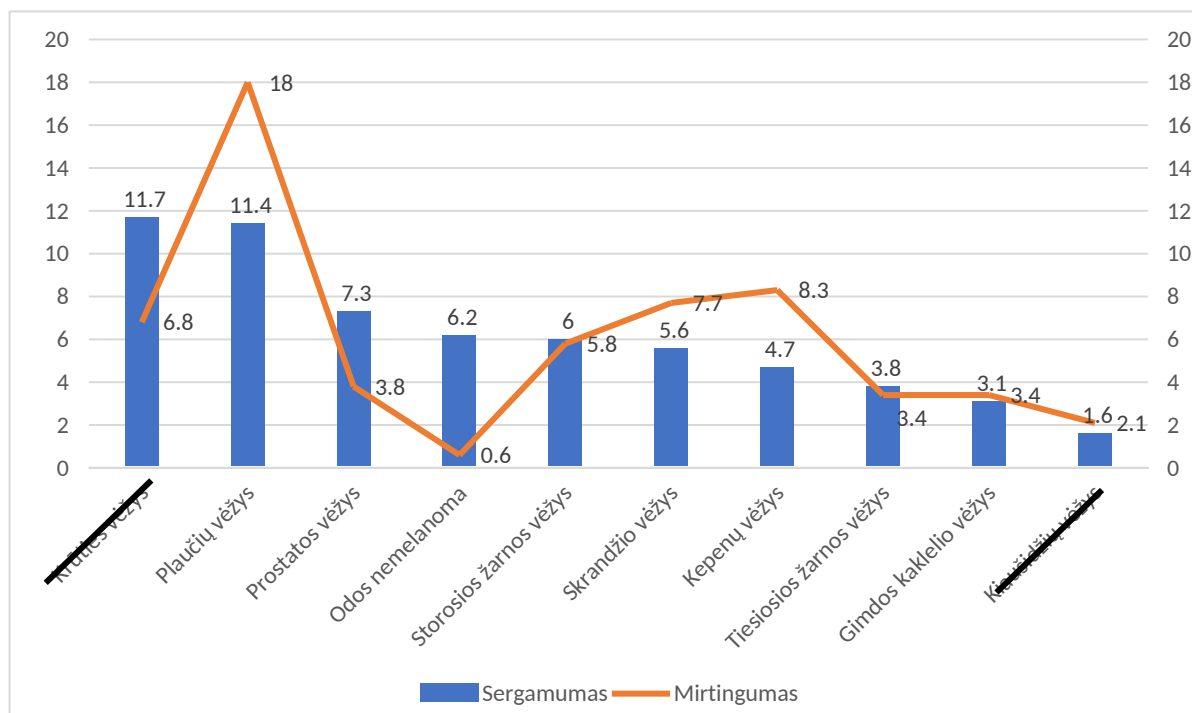
Atrankos procesas:

1. Pirminė paieška atliekama pagal raktinius žodžius.
2. Straipsniai filtruojami pagal antraštes ir santraukas, siekiant įvertinti, ar jie atitinka darbo tikslą.
3. Išsami analizė atliekama tik tų šaltinių, kurie yra aktualūs darbo temai.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Krūties ir kiaušidžių vėžio epidemiologija, sergamumas ir mirtingumas

Pagal 2020 metų Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros parengtus sergamumo ir mirtingumo rodiklius krūties vėžys buvo pirmoje vietoje tarp naujai diagnozuotų vėžių (11%) ir penktoje vietoje tarp mirtingumo priežasčių (6.9%) bendroje populiacijoje (1 pav.). Tuo tarpu kiaušidžių vėžio paplitimas yra dvidešimtoje vietoje (2.1%), mirtingumas dar mažesnis (1.6%) (3). Tačiau verta pažymėti, kad šis rodiklis atspindi mirtingumą bendroje populiacijoje ir neatspindi tikrosios agresyvios kiaušidžių vėžio eigos. 52 % kiaušidžių vėžio atvejų nustatomi pažengusioje stadijoje, kai penkerių metų išgyvenamumas nuo 91% (I stadijos) mažėja iki 29,7 % (4). Europos vėžio informacinės sistemos (angl. *European Cancer Information System, ECIS*) duomenimis 2022 metais sergamumas krūties vėžiu Lietuvoje siekia 57,8 atv./100 000 abiejų lyčių gyventojų. Tų pačių metų duomenis rodo, kad mirtingumas bendroje populiacijoje siekia 17,3 atv./100 000, vertinant mirštamumo rodiklių pasiskirstymą pagal lytį, tarp moterų krūties piktybinis navikas yra daugiausiai mirčių lemiantis vėžys (5). Pagal Nacionalinio vėžio instituto vėžio registro duomenis Lietuvoje 2017 metais sergamumas krūties vėžiu tarp visų amžiaus grupių moterų sudarė 18%, mirštamumas 14%. Tarp visų moterų piktybinių navikinių susirgimų kiaušidžių vėžys sudarė 4 % ir užėmė penktą vietą, o tarp mirčių nuo vėžio – 7 % (trečia vieta) (6).



1 pav. Sergamumas ir mirtingumas nuo onkologinių ligų, 2020 m. pagal Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros duomenis

Paveldėjus mutuoatas patologines BRCA genų mutacijas, padidėja rizika susirgti tam tikrais vėžio tipais. Esant BRCA1 geno mutacijai rizika susirgti krūties vėžiu iki 80 metų yra apie 72 %, o

BRCA2 mutacijos nešiotojoms- 69 % (palyginimui, bendroje populiacijoje rizika susirgti krūties vėžiu iki 50 m. siekia 2 %, iki 70m. 8 %). Didžiausias sergamumas nustatytas 30–40 metų amžiaus BRCA1 geno mutacijos nešiotojoms (ši mutacija yra 16,5 k. labiau tikėtina, jei krūties vėžys buvo diagnozuotas moterims iki 35 metų) ir 40–50 metų amžiaus moterims, turinčioms BRCA2 geno mutaciją. Rizika susirgti kiaušidžių vėžiu iki 80 metų yra apie 40 % BRCA1 ir 17% BRCA2 nešiotojoms (bendroje populiacijoje rizika susirgti iki 50 metų mažiau negu 1 proc.) (1,7).

Nagrinėjant vėžinių susirgimų, susijusių su BRCA 1/2 genų mutacijomis, paplitimą pasaulyje, išskirtos žmonių grupės, kuriose šie genetiniai pakitimai pasitaiko dažniau. Išskirtiniai rodikliai pastebėti grupėse, kurios geografiškai ar kultūriškai buvo izoliuotos, ir įvykus mutacijai, šis genas aktyviai buvo perduodamas palikuoniams. Toks didesnis paplitimas ir specifiniai genomo pakitimai pastebėti kai kuriuose Azijos gyventojų bendruomenėse, tarp afroamerikiečių ir etninių grupių, pavyzdžiui aškenazių žydų (žydų bendruomenė gyvenanti daugiausiai centrinėje Europoje). Jiems būdingi 3 patogeniniai BRCA 1/2 genų variantai- 185delAG (c.68\_69delAG), 5382insC (c.5266dupC) ir 6174delT (c.5946delT). Šių mutacijų paplitimas bendroje populiacijoje yra nuo 1 iš 300 iki 1 iš 800, o tarp aškenazių žydų šie genai pasitaiko 1 iš 40, kas lemia didesnę riziką susirgti krūties, kiaušidžių ir/ar kasos vėžiu (8).

Nors šios mutacijos yra labiau reikšmingos moterų populiacijai, jos taip pat didina vyrų krūties vėžio riziką. Vyrams, turintiems BRCA2 geno mutaciją, iki 80 metų amžiaus krūties vėžio rizika yra apie 3,8 %, o turintiems BRCA1 mutaciją, rizika siekia 0,4 %. Remiantis kitais tyrimais, BRCA2 geno nešiotojų gyvenimo rizika susirgti onkologine liga yra apie 7-8%. Bendroje populiacijoje vyrų rizika susirgti krūties vėžiu yra maždaug 0,1%.

## **1.2. Paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas**

Tarp visų krūties ir kiaušidžių vėžio atvejų maždaug 15 % pacienčių turi teigiamą šeiminių anamnezę, t.y. krūties ar kiaušidžių vėžio diagnozė buvo nustatyta pirmos eilės giminaičiams. Šis radinys yra svarbus BRCA genų mutacijos nustatymo veiksnys, pvz. tyrime nagrinėjančiame BRCA1, BRCA2, CHEK2 ir NBS1 genų mutacijas Lietuvoje, nustatyta, kad pacientėms su šeimine krūties vėžio anamneze, BRCA1 geno mutacijos buvo aptiktos 38,5 % atvejų. O genetiniai tyrimai rodo, kad dažniausiai nustatomos būtent BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijos, kurios sąlygoja didesnę vėžio išsivystymo riziką (9,10).

Paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas (HBOC- *hereditary breast and ovarian cancer syndrome*) kliniškai nustatomas remiantis šeimos anamneze ir molekulinio būdu, patvirtintus kliniškai reikšmingus patogeninius genų variantus. Šio ir kitų paveldimų sindromų, susijusių su krūties ir kiaušidžių vėžiu (pvz. Lyncho sindromas, Peutz-Jegerso sindromas (PJS)), genai skirstomi į didelės rizikos genus, kurie padidina vėžio riziką bent keturis kartus (t.y. BRCA1 ir

BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, PALB2 ir STK11), ir vidutinės rizikos genus, didinančius riziką nuo dviejų iki keturių kartų (CHEK2, BRIP1, ATM)(11).

- 1.2.1. **BRCA1 ir BRCA2**- tai naviką slopinantys genai, paveldimi autosominiu dominantiniu būdu, jie dalyvauja ląstelių DNR pažeidimų atitaisyimo mechanizmų reguliavime. Šios genų mutacijos, ypač BRCA1, dažniau susijusios su onkologinės ligos pasireiškimu ir diagnozavimu jauno amžiaus moterims (iki 40 metų). Jos statistiškai dažniau susijusios su vėžio vystymusi abiejose krūtyse, bloga naviko diferenciacija, agresyvesniu augimu, neigiama progesterono receptorių raiška ir trejopai neigiamu naviko fenotipu. BRCA 2 geno mutacijos atveju naviko histologija yra panaši į mutacijos neturinčių pacientų.
- 1.2.2. **TP53** - dažniausiai mutavęs onkogenas. TP53 koduoja transkripcijos faktorių p53, kuris yra pagrindinis apoptozės iniciatorius, be apoptozės taip pat dalyvauja tokiose procesuose, kaip ląstelių ciklo sustojimas, metabolizmas, DNR atstatymas ir ląstelių senėjimas, transkripcija (12). 17p13.3 regiono praradimas siejamas su sporadiniais krūties vėžio atvejais ir padidėjusiu dažniu daugelyje kitų piktybinių navikų, įskaitant kiaušidžių vėžį, astrocitomas, šlapimo pūslės vėžį, meduloblastomą, neuroektoderminį vėžį ir osteosarkomą. TP53 mutacija skatina krūties kancerogenezę, ypač intersticinio tipo, todėl moterų, turinčių šį geną, tikimybė susirgti krūties vėžiu iki 75 metų padidėja iki 25 %. Šios mutacijos nešiotojams būdingas ankstyvas krūties vėžio atsiradimas, vidutiniškai 27-30 metų amžiaus. TP53 krūties navikuose paprastai gausu HER2 teigiamų receptorių. Be to, buvo įrodyta, kad TP53 mutacijų nešiotojų išgyvenamumas yra trumpesnis, palyginti su pacientais, neturinčiais TP53 mutacijos. TP53 navikai paprastai pasižymi agresyviu fenotipu, kuriam būdinga bloga diferenciacija, padidėjusi infiltracija ir didelis metastazių potencialas (13).
- 1.2.3. **STK11**- genas, koduoja serino ir treonino kinazės baltymą. Šio geno mutacija nustatoma esant autosominiu dominantiniu būdu paveldimam Peutz-Jegherso sindromui. Šiam sindromui būdinga didelė įvairių vėžio rūšių, tokių kaip storosios žarnos, endometriumo, skrandžio, kasos, plonosios žarnos, gimdos kaklelio ir plaučių, rizika, kurie dažniausiai diagnozuojami palyginti jauname amžiuje. Be paminėtų vėžių, šio geno mutacija iki 70 metų padidina riziką susirgti krūties vėžiu iki 32-54 % ir kiaušidžių vėžiu iki 18-21 %. Vidutinis kiaušidžių vėžio diagnozavimo amžius yra 28 metai (intervalas 4–57 metai) (14).
- 1.2.4. **PALB2**- naviką slopinantis genas, glaudžiai susijęs su BRCA2. Jis dalyvauja DNR pažeidimų atstatymo procese. Kai sutrinka PALB2 prisijungimas, BRCA2 veikla sutrinka, todėl negalima tinkamai atkurti DNR lūžių. Tyrime, kuriame nagrinėta 524 šeimos su PALB2 patogeniniu variantu, nustatyta, kad rizika susirgti krūties vėžiu yra

16,9 % iki 50 metų ir 52,8 % iki 80 metų amžiaus. Rizika susirgti kiaušidžių vėžiu moterims buvo 0,6 % iki 50 metų ir 4,8 % iki 80 metų amžiaus (15).

**1.2.5. PTEN-** tai naviką slopinantis genas, vienas dažniausiai pažeidžiamų genų. Jis stabdo navikų atsiradimą ir progresavimą, skatindamas mutuočių ląstelių žūtį. Šio geno mutacija (heterozigotiškumo praradimas, angl. *loss of heterozygosity*, LOH) 10q23 srityje, dar vadinamas PTEN praradimu, yra dažniausia PTEN geno nefunkcionavimo priežastis. Mutacijų nešiotojoms krūties vėžio rizika per gyvenimą siekia iki 85 %. Diagnozė paprastai nustatoma jaunesnėms moterims, vidutinis amžius – 37 metai (intervalas 9–48 metai). PTEN mutacijos nebūdingos kiaušidžių vėžiui (16).

**1.2.6. CDH1-** genas, esantis 16q chromosomoje, koduoja ląstelių adhezijos molekulę E-kadheriną. Šis baltymas svarbus palaikant normalią ląstelių struktūrą, audinių vientisumą ir epitelio audinių funkciją. Jis laikomas krūties vėžio naviko supresoriumi. CDH1 mutacijos lemia nefunkcionalios E-kadherino molekulės susidarymą, dėl ko sumažėja ląstelių adhezija. Heterozigotiškumo praradimas yra svarbus mutacinis įvykis, susijęs su E-kadherino aleliais, kuris padidina lobulinio krūties vėžio riziką iki 39 % (17).

### **1.3. BRCA genų mutacijos**

Vienas iš aktualiausių ir žinomiausių genų- BRCA, buvo atrastas 1990-aisiais metais. BRCA1 ir BRCA2 koduoja to paties pavadinimo baltymus, slopinančius navikų proliferaciją. BRCA1 (angl. *breast cancer gene 1*) genas yra 17q chromosomoje, netoli centromero, ir susideda iš 22 koduojančių egzonų. Jis koduoja didelę baltymo molekulę, sudarytą iš 1863 aminorūgščių. BRCA2 (angl. *breast cancer gene 2*) yra 13 chromosomoje. Jį sudaro 26 koduojantys egzonai, kurie koduoja baltymo molekulę, sudarytą iš 3418 aminorūgščių.

Šie genai koduoja baltymus, atsakingus už navikų proliferacijos slopinimą. Jie taiso DNR grandinės lūžius, dalyvauja homologinėje rekombinantinėje reparacijoje, transkripcijos reguliavime, chromatino remodeliacijoje ir ląstelės ciklo kontrolėje, taip užtikrindami genomo stabilumą. BRCA1 koduojamas baltymas dalyvauja grandinės lūžių atpažinime, o BRCA2 kartu su kitomis molekulėmis (pvz., RAD51 kompleksu), jungiasi prie pažeistos vietos ir taiso DNR. Ląstelėse, kuriose šie genai yra mutavę, kaupiasi DNR informacijos klaidos. Tai lemia grubius chromosomų persitvarkymus, tokius kaip translokacijos, delecijos, taškinės mutacijos, triradialines ir kvadriradialines struktūras. Tokie pakitimai sukuria stop kodonus, sutrumpina koduojamą baltymą ir gali skatinti navikų susidarymą.

Analizuojant dažniausiai pasitaikančius BRCA genų pakitimus Lietuvos populiacijoje, genetiniai tyrimai Rusijoje ir Lenkijoje rodo, kad: Rytų Europoje ir bendrai Europos populiacijoje dažniausiai

pasitaikantys BRCA1 geno pakitimai yra 5382insC ir 4153delA. Remiantis ribotais Lietuvos duomenimis, jaunoms krūties vėžiui susirgusioms moterims dažniausiai nustatomos BRCA1 geno mutacijos yra 5266dupC ir 4035delA. Tiriant kiaušidžių vėžį, dažniausiai aptinkama BRCA1 geno mutacija buvo 4153delA. 43 % aptiktų BRCA2 geno mutacijų sudarė 658delGT. Šie genų pakitimai didina ne tik krūties ir kiaušidžių vėžio riziką, bet ir kiaušintakių, pirminės pilvaplėves, prostatos (vyrams, turintiems BRCA1 mutaciją, rizika siekia 8,6%, o BRCA2- 15%), kasos (BRCA1- 1-3%, BRCA2 27%) ir piktybinės melanomos vėžio tikimybes (18,19).

## **1.4. Krūties vėžys**

### **1.4.1. Krūties vėžio diagnostika**

BRCA genų mutacijų nešiotojoms, kurioms vėžys išsivysto jauname amžiuje ir dažnai būna agresyvesnis, ypatingai svarbi yra ankstyva diagnostika. Krūties vėžys diagnozuojamas atliekant diagnostinius (pacientei atvykus į konsultaciją dėl atsiradusių nusiskundimų (čiuopia darinį, stebi išskyras, odos pažeidimus, jaučia skausmą ar kita)) arba profilaktinius (atsižvelgiant į jos individualius duomenis (amžių, rizikos veiksnius, anksčiau nustatytus pakitimus ar taikytą gydymą ir kita) tyrimus. Konsultacijos metu gydytojas atlieka krūtų apžiūrą ir apčiuopą. Visoms moterims rekomenduojama atlikti krūtų savipatikrą ir pačiom, kartą per mėnesį (jei moteris turi menstruacinį ciklą – geriausias laikas tą atlikti po menstruacijų) (9).

Priklausomai nuo krūties naviko lokalizacijos ir krūties vėžio išplitimo, gali būti pastebimi šie simptomai:

- Neskausmingas darinys krūtyje (jei čiuopiama ne vieną mėnesį, svarbu tirti panašiu metu po mėnesinių, nes krūties struktūra kinta skirtingais ciklo tarpais, todėl galima klaidinga interpretacija);
- Pakitusi krūties forma ir apimtis;
- Spenelis įtrauktas į krūties vidų ir fiksuotas;
- Areolės ir spenelio srityje matomos žaizdos;
- Išskyros iš spenelio, ypač kraujingos;
- Odos įtraukimas ar patempimas virš naviko;
- Pakitusi oda, primenanti citrinos žievele;
- Sustandėjusi visa krūtis;
- Apčiuopiami padidėję pažasties limfmazgiai;
- Krūties skausmas yra retas krūties vėžio simptomas, pasireiškiantis tik išplitus navikui;
- Visais atvejais būtini papildomi radiologiniai tyrimai diagnozei patikslinti (20).

Maži židiniai, jei yra giliai audinyje, dažniausiai nepalpuojami, todėl tikslesni yra vaizdinimo tyrimai.

Krūties vėžio diagnostikai naudojami šie radiologiniai tyrimai:

### I. Mamografija

Mamografija- tai neinvazinis diagnostikos tyrimo metodas, svarbus ankstyvai krūties vėžio diagnostikai. Mamografu, naudojant rentgeno spindulius, atliekamos abiejų krūtų kraniokaudalinės (tiesinės) ir mediolateralinės (įstrižinės) projekcijų mamogramos, gydytojai radiologai atlieka vertinimą ir pateikia išvadą pagal standartizuotą BI-RADS vertinimo sistemą (ši sistema naudojama taip pat krūtų UG, MRT tyrimų vertinimui) (1 priedas).

Lietuvoje nuo 2005 metų vykdoma moterų mamografinės patikros dėl krūties vėžio programa, kurios tikslas- patikrinti visas 50-60 amžiaus moteris ir nustatyti krūties vėžį kuo anksčiau, kol jis dar nesukelia jaučiamų pokyčių ir kol specifinis priešvėžinis gydymas gali būti efektyviausias. Nuo 2023 m. pasikeitė tiriamųjų moterų amžiaus ribos: dabar tyrimas siūlomas visoms moterims nuo 45 iki 74 metų (imtinai). Nesant nusiskundimų atrankinės mamografijos tyrimas kartojamas kas dvejus metus (21).

Atsižvelgiant į tai, kad BRCA mutacijų nešiotojoms yra didesnė rizika susirgti krūties vėžiu jaunesniame amžiuje, profilaktiniai tyrimai joms rekomenduojami anksčiau nei numatyta atrankinėje programoje. Jei šeimoje yra žinomi ankstyvos onkologinės krūties ligos atvejai, artimesiems nustatyta mutacija arba žinoma, kad asmuo yra geno nešiotojas, tyrimai pradami nuo 25 metų arba atsižvelgiant į vėžio pasireiškimą amžių šeimoje. Kadangi tokio amžiaus moterims mamografija nėra pakankamai informatyvi dėl gausesnio liaukinio audinio krūtyse, rekomenduojama kasmet atlikti krūtų magnetinio rezonanso tomografiją. Diagnostinė mamograma atliekama, kaičiuopiamas krūties darinys arba įtariama kita krūties patologija (22).

### II. Krūtų tomosintezė

Krūtų tomosintezės veikimo principas panašus į kompiuterinę tomografiją, nes nagrinėjant vaizdus yra galimybė juos peržiūrėti pasluoksniui, kas neįmanoma įprastinės mamografijos atveju. Šie 3D vaizdai suteikia galimybę tiksliau matyti krūties audinius sluoksniais ir geriau įvertinti mažus ar paslėptus pakitimus, kurie gali būti nematomi tankesniame krūties audinyje, atliekant standartinę mamografiją. Šis tyrimas skiriamas gydytojo specialisto, kai mamografijos vaizdų analizėje pateikta išvada BI-RADS 0, BI-RADS 4 arba BI-RADS 5. Šis tyrimas ypač naudingas esant dideliame krūties audinio tankiui, įtartiniems radiniams arba norint anksti nustatyti vėžį, ypač moterims su didele rizika (23).

### III. Krūtų echoskopija



Krūtų echoskopija, arba ultragarsinis tyrimas, – neinvazinis tyrimo metodas, kai naudojamos aukšto dažnio garso bangos, leidžiančios sukurti darinio kontūrų vaizdą. Ultragarsu tiriamas krūtų audinys ir sritiniai limfmazgiai, taip pat gali būti apžiūrimi organai taikiniai (pvz. kepenys).

Tyrimas atliekamas kai apčiuopos metu pastebėti krūtų pakitimai, taip pat dažnai skiriamas jaunesnio amžiaus pacientėms (dėl gausaus liaukinio audinio krūtyje). Tai papildomas metodas įvertinti pakitimus kai krūtų audinys yra tankus, o mamografijos vaizdai nėra pakankamai informatyvūs. Išvados pateikiamos pagal BI-RADS vertinimo sistemą (24).

#### IV. Krūtų magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)- tai tyrimas, kai, naudojant stiprų magnetinį lauką ir radijo dažnių signalus, gaunami įvairių pjūvių vaizdai, kurie paryškunami kontrastine medžiaga. MRT jautrumas yra didelis (iki 94,4 %), tačiau jis nėra labai specifiškas. Apribojimai susiję su dideliu klaidingai teigiamų rezultatų skaičiumi, tyrimo kaina, laiko sąnaudomis, ribotu aparatu ir patyrusių specialistų skaičiumi bei nepakankamu klinikiu naudingumu (25).

Nepaisant to, MRT yra labai naudingas šiais atvejais:

- Vertinant vietinį krūties vėžio išplitimą prieš gydymą, ypač esant lobulinei invazinei karcinomai;
- Įtarus daug židinių turintį vėžio augimą;
- Nustatant ligos atkrytį, kai kitų tyrimų metu vietinis atkrytis nepaneigtas;
- Esant metastazėms pažasties limfmazgiuose, kai pirminis navikas nenustatytas mamografijos ir echoskopijos metu;
- Jaunoms moterims, turinčioms tankų krūties audinį;
- Moterims, turinčioms krūtų implantus, ypač įtarus implanto plyšimą;
- Prevenciniams tyrimams moterims, kurioms nustatyta BRCA1/2 genų mutacija (26).

Naviko išplitimui įvertinti, kai patvirtintas piktybinis navikas, gali būti atliekami šie papildomi tyrimai:

- Krūtinės ląstos rentgenograma;
- Pilvo organų (kepenų, gimdos, jos priedų) ultragarso tyrimas.
- Krūtinės ląstos, pilvo, dubens, galvos srities KT ar MRT tyrimai.
- Radioimuniniai tyrimai – CEA, Ca 15–3.
- Biocheminis kraujo tyrimas: kepenų ir inkstų funkcijos rodikliai, šarminė fosfotazė, LDH, kalcio kiekis, kreatininas;
- Kaulų rentgeninis tyrimas ar SPECT-KT, jei įtariamos metastazės kauluose.
- PET/KT su 18F-FDG- rekomenduojamas esant T3-4, N1-2-3 stadijų navikams.

Įvertinus naviko vietą ir dydį, atliekama naviko stulpinė biopsija pakitimų verifikacijai, gauta medžiaga išsiunčiama gydytojo patologo konsultacijai.

#### **1.4.2. Krūties vėžio, susijusio su BRCA mutacija, histologija**

Galutinė krūties vėžio diagnozė nustatoma atlikus histologinį naviko audinio tyrimą, įvertinus histologinį naviko tipą, diferenciacijos laipsnį, imuninių žymenų raišką, išplitimą ir stadiją, kuri pateikiama pagal Tarptautinės piktybinių navikų klasifikaciją- TNM (3 priedas).

Apie 75 % krūties vėžio atvejų, susijusių su BRCA1 geno mutacija, yra aukšto piktybiškumo laipsnio invazinės duktalinės karcinomos, apie 10 % – netipinės medulinės karcinomos, sporadiniais atvejais šis naviko tipas sudaro 3% visų diagnozuojamų navikų. BRCA2 atveju dažniau nustatomi lobuliniai arba duktaliniai krūties vėžio tipai, kurie sudaro iki 10 % atvejų (2 priedas). Taip pat pažymėtina, kad duktalinė karcinoma in situ retai pasireiškia BRCA1 geno mutacijos nešiotojoms, tačiau yra dažnesnė tarp BRCA2 patogeninio varianto nešiotojų (27) (28).

- Diferenciacijos laipsnis (G1-G3) parodo, kaip stipriai vėžinės ląstelės skiriasi (išvaizda, struktūra ir funkcija) nuo sveikų, normalių ląstelių (4 priedas). BRCA1 geno mutacijos atveju diferenciacijos laipsnis dažniausiai būna G3 (blogai diferencijuotas), tai reiškia, kad šios ląstelės ir navikas yra agresyvesnis. Nors BRCA2 geno mutaciją turinčios vėžinės ląstelės irgi pasižymi blogu diferenciacijos laipsniu, jos skiriasi imunohistocheminiu tipu, todėl įprastai nėra tokios agresyvios (29).
- Imuninių žymenų raiška- išskiriami krūties vėžio potipiai, kurie klasifikuojami pagal imunohistocheminiu tyrimu nustatytus estrogenų receptorių (ER), progesterono receptorių (PR), žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių 2 (HER2) ir ląstelių proliferacijos žymens (Ki67) raišką. Potipiai:
  - I. A liuminalinis (*luminal A*): ER(+) ir/arba PR(+); HER2(-); Ki67(<14 %);
  - II. B liuminalinis (*luminal B*): ER (+) ir/ arba PR(+); HER2(-/+); Ki67 (>14 %);
  - III. HER2 teigiamas (*HER2-enriched*): HER2(+); ER (-); PR(-);
  - IV. Trejopai neigiamas (*triple-negative/ basal-like*): ER(-); PR (-); HER2(-).

Šie potipiai pasižymi skirtingomis naviko savybėmis ir atsaku į sisteminę priešvėžinę terapiją (chemoterapija, imunoterapija, biologinė terapija). Esant BRCA genų mutacijai, jaunesnėms moterims (iki 45 metų) dažniau nustatomas trejopai neigiamas krūties vėžys. Šis tipas diagnozuojamas 10–15 % sporadinių krūties vėžio atvejų ir 66–100 % atvejų, kai yra BRCA1 geno patologinis variantas (10). Tuo tarpu BRCA2 geno mutacijos nešiotojoms šis potipis pasitaiko 14–35 %, joms labiau būdingas ER(+) ir HER2(-) krūties vėžys. Trigubai neigiamas krūties vėžys yra agresyvesnis, jam būdinga bloga diferenciacija ir pastebėta padidėjusi atkryčio rizika,

dažnesnės metastazės centrinėje nervų sistemoje ir padidėjusi mirštamumo rizika per pirmuosius 5 metus nuo diagnozės nustatymo (30).

- Proliferacijos indeksas- rodo, kaip greitai vėžinės ląstelės dalijasi ir dauginasi. Pagrindinis šio indekso rodiklis yra Ki-67. Tyrimai rodo, kad BRCA 1 geno mutaciją turintys vėžinės ląstelės, pasižymi ženkliai aukštesniais Ki-67 rodikliais (>50 %) nei sporadiniuose navikuose. Nors navikai su BRCA 2 geno mutacija yra agresyvesni nei sporadiniai, jų proliferacijos rodikliai dažnai būna mažesni nei BRCA1 genų mutaciją turinčių navikų, t.y. vidutinio arba aukšto lygio (20–40%) (31).

### 1.4.3. Krūties vėžio gydymas

Remiantis fiziniu ištyrimu, vaizdiniais ir laboratoriniais tyrimais, nustatoma naviko stadija ir išplitimo laipsnis, kurie lemia gydymo taktiką. Nepriklausomai nuo BRCA mutacijos statuso, pagrindinis gydymo tikslas yra radikalus naviko pašalinimas ir metastazių sunaikinimas. Tam taikomi: chirurginis gydymas, spindulinė terapija, sisteminis priešvėžinis gydymas (chemoterapija, biologinė terapija PARP inhibitoriais (tiesiogiai susiję su BRCA mutacija), hormonų terapija ir imunoterapija).

Ankstyvos stadijos diagnozė didina galimybę pašalinti naviką chirurginiu būdu, dažnai išvengiant papildomos chemoterapijos. Chirurginis gydymas gali būti atliekamas dviem būdais:

1. Krūtį tausojanti operacija (KTO).
2. Krūties šalinimo operacija (mastektomija).

Operacijos apimties pasirinkimas priklauso nuo naviko ir krūties dydžio bei židinių skaičiaus.

KTO metu siekiama pašalinti navikinius židinius, išsaugant sveiką krūties audinį. Po šios operacijos pacientėms būtina adjuvantinė spindulinė terapija, kuri užtikrina mikroskopinių vėžinių ląstelių sunaikinimą. Dėl BRCA genų mutacijos, sutrikusios DNR pataisos, buvo diskutuojamas dėl spindulinės terapijos komplikacijų ir dar didesnio neigiamo poveikio DNR, tačiau atlikti tyrimai neparodė didesnio komplikacijų dažnio tarp BRCA nešiotojų ir sporadinių krūties vėžio atvejų.

Nors mastektomijos ir tausojančios operacijos rezultatai ir išgyvenamumas reikšmingai nesiskiria, yra būklių ir kriterijų, dėl kurių KTO atlikti neįmanoma: daugiažidininė liga, didelis naviko dydis krūties atžvilgiu, difuziniai piktybiniai mikrokalcinatai, anksčiau taikyta spindulinė terapija krūtinės ląstoje, nėštumas, naviko likutis pašalintame audinio krašte.

Kai KTO neįmanoma arba pacientė pageidauja radikalesnio gydymo, atliekama mastektomija. Yra trys šios operacijos tipai: odą išsauganti mastektomija (SSM- *skin-sparing mastectomy*), spenelį išsauganti mastektomija (NSM- *nipple-sparing mastectomy*), kuriais siekiama pagerinti kosmetinius rezultatus, ir totalinė mastektomija. Tos pačios operacijos metu arba vėlesniame etape

gali būti atliekama krūties rekonstrukcija naudojant implantus, ekspanderius ar savo audinių lopus. Jei kliniškai ir ultragarsu nenustatoma pažasties limfmazgių pažeidimo, atliekama sarginio limfmazgio biopsija. Dažniausiai jie identifikuojami radioizotopo ir/ar dažų pagalba. Priklausomai nuo to, kokio dydžio pakitimai randami sarginiuose limfmazgiuose, moters amžiaus, ligos tipo, kartais reikia pašalinti visus pažasties limfmazgius, t.y. kai jau prieš operaciją buvo patvirtintos metastazės limfmazgiuose, kai yra didelė ligos progresavimo rizika, kai sarginių limfmazgių biopsija teigiama (32).

Be jau išvardintų KTO kontraindikacijų, pažymėtina, kad BRCA genų mutacijos susijusios su padidėjusia kontralateralinio ir ipsilateralinio krūties vėžio rizika. Todėl svarstant operacijos metodą, būtina įvertinti ilgalaikę atkryčio tikimybę. Po krūties tausojančios operacijos 15 metų vidutinė ipsilateralinio vėžio rizika siekia 24 % (sporadinių vėžių atvejais, nenustatant BRCA genų mutacijos, rizika yra apie 4%). Kontralateralinio naviko atsiradimo rizika BRCA1 geno mutacijos nešiotojoms siekia iki 23 %, BRCA2- iki 17%. Dėl šios priežasties, po pirminio vėžio diagnozavimo ir chirurginio gydymo, jei nebuvo atlikta abipusė mastektomija, rizikai mažinti gali būti taikomas adjuvantinis gydymas- chemoterapija ir/ar spindulinė terapija (33).

Mastektomija, ypač BRCA 1/2 genų mutacijos nešiotojoms, yra efektyviausia krūties vėžio gydymo ir profilaktinė priemonė, tačiau tam tikrais atvejais ji nėra atliekama net ir susirgus. Tai gali lemti kelios priežastys:

- Ankstyvos stadijos vėžys ir krūtį išsaugantis gydymas- jau anksčiau aptarta KTO atlikimo galimybė.
- Amžius ir vaisingumo klausimai- jaunos moterys gali vengti radikalių chirurginių intervencijų dėl būsimo nėštumo ar žindymo planų. Nors mastektomija gali sumažinti vėžio pasikartojimo riziką, kai kurios pacientės siekia atidėti operaciją iki šeimos planavimo pabaigos.
- Pirmiausia chemoterapija- kai kurioms pacientėms pirmiausia taikoma neoadjuvantinė chemoterapija, siekiant sumažinti naviką ir įvertinti gydymo efektyvumą. Po chemoterapijos gali paaiškėti, kad mažesnės apimties chirurginė intervencija yra pakankama.
- Kitos sveikatos būklės ir komplikacijų rizika- esant sunkioms gretutinėms ligoms (pvz., širdies, plaučių sutrikimų), gali būti per didelė operacijos komplikacijų rizika, todėl mastektomija nėra pirmo pasirinkimo gydymas.
- Psichologiniai ir socialiniai veiksniai- radikali krūtų pašalinimo operacija gali turėti didelį psichologinį poveikį, sukeldama kūno įvaizdžio ir emocinės gerovės pokyčius. Kai kurios moterys nusprendžia atidėti ar apskritai atsisakyti mastektomijos, net jei jų genetinė rizika yra didelė (34).

Net ir sergant krūties vėžiu, ne visada atliekama radikali mastektomija – sprendimą lemia ligos stadija, paciento pageidavimai, bendros sveikatos būklė bei kiti medicininiai ir psichologiniai veiksniai (34).

Atsižvelgiant į naviko savybes, limfmazgių išplitimą, imunohistocheminius potipius ir naviko genomiką, sprendžiama dėl sisteminio neoadjuvantinio gydymo. Tas ypač aktualu BRCA mutacijos nešiotojoms, sergančioms HER2 teigiamu arba trigubai neigiamu vėžiu (išskyrus labai mažus navikus <0,5cm), nes tokiu atveju iš pradžių rekomenduojamas sisteminis gydymas ir tik po to operacija. Neoadjuvantinė chemoterapija įprastai skiriama vietiškai išplitusiam navikui (T1-4, N0-3, M0), norint sumažinti naviko dydį.

Svarstant apie sisteminį priešvėžinį medikamentinį gydymą po operacijos, atsižvelgiama į operacijos metu pastebėtus pakitimus ir pašalintų audinių histologinį tyrimą (t.y. operacijos radikalumą, naviko invazija į kraujagysles ir limfagysles, limfmazgių pažeidimą) (30).

Įvertinus jau žinomas naviko savybes, pacientės rizikos veiksnius, pacientės suskirstomos į tris ligos atkryčio rizikos grupes (3 lentelė). Jei po operacijos nustatomos metastazės limfmazgiuose adjuvantinis gydymas yra būtinas.

3 lentelė. Krūties vėžio atkryčio rizikos grupių kriterijai (35)

Mažos rizikos grupė	Vidutinės rizikos grupė	Didelės rizikos grupė
<p>Visi šie veiksniai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT ≤ 2cm</li> <li>• ER/PR (+)</li> <li>• G1</li> <li>• Nėra invazijos į kraujagysles</li> <li>• HER2 (-)</li> <li>• Amžius ≥ 35 m.</li> <li>• Nėra metastazių limfmazgiuose</li> </ul>	<p>Jei limfmazgiuose nėra metastazių, bet yra nors vienas veiksnys:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT &gt; 2cm</li> <li>• G2-3</li> <li>• Invazija į kraujagysles</li> <li>• HER2 (+)</li> <li>• Amžius &lt; 35 m</li> </ul> <p>Limfmazgiuose 1-3 metastazių ir HER2 (-)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfmazgiuose 1-3 metastazės ir HER2 (+)</li> <li>• Limfmazgiuose metastazių ≥ 4</li> </ul>

Renkantis sisteminį gydymą, pirmiausiai svarstoma chemoterapija. BRCA statusas yra reikšmingas prognozuojant jautrumą chemoterapijai, todėl jis gali lemti gydymo strategijos ir vaistų pasirinkimą. Nustatyta, kad BRCA, ypač BRCA1, mutacijos paveiktos ląstelės geriau reaguoja į platinos pagrindo chemoterapinius preparatus (pvz., karboplatiną), bet kiek atsparesnės taksanamams. Jei nustatytas hormonų receptoriams teigiamas krūties vėžys (ER+ ar PR+), baigus pagrindinį gydymą siūloma taikyti adjuvantinį endokrininį gydymą- hormonų terapiją (36).

Krūties vėžio gydyme taip pat naudojami: biologinė terapija, imunoterapija ir hormonų terapija.

## 1. Biologinė terapija

Biologinė terapija apima gydymą, kuris naudoja biologiškai aktyvias medžiagas, kad būtų veikiami specifiniai vėžio ląstelių mechanizmai. Atrinktomis didelės rizikos pacientėms, sergančioms trigubai neigiamu krūties vėžiu, prie chemoterapijos gali būti pridėta biologinė terapija. BRCA nešiotojoms yra specifinis sisteminis medikamentinis gydymo būdas, naudojant poli(ADP-ribozės) polimerazės (PARP) inhibitorius, kurie yra veiksmingi šiai pacientų grupei. Tai yra viena iš naujausių ir pažangiausių biologinės terapijos rūšių, naudojama moterims su BRCA1 ir BRCA2 mutacijomis. Šie preparatai padidina vėžio ląstelių žūtį ir užkerta kelią jų augimui. Jie padeda ne tik sumažinti vėžio augimą, bet ir pagerina išgyvenimo rodiklius pacientėms, turinčioms BRCA mutacijas (37).

## 2. Imunoterapija

Imunoterapija yra gydymas, kuris stiprina paciento imuninę sistemą kovai su vėžinėmis ląstelėmis. Tai viena iš biologinės terapijos dalių, kuri ypač efektyvi esant tam tikriems vėžio tipams ir genetiniams defektams.

- **PD-1/PD-L1 inhibitoriai**- tai nauja imunoterapijos rūšis, kuri naudojama pacientėms su metastazavusiu krūties vėžiu. Pembrolizumabas ir atezolizumabas yra PD-1/PD-L1 inhibitoriai, kurie skatina imuninę sistemą atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles. Šie vaistai gali būti naudojami krūties vėžiui, kai yra aukštas PD-L1 ekspresijos lygis (navikų gaminamas baltymas, sąveikaujantis su organizmo imuninėmis ląstelėmis ir užkertantis kelią imuniniam atsakui prieš vėžį). Nors imunoterapija nėra pirmo pasirinkimo gydymas pacientėms su BRCA mutacijomis, kai kurioms pacientėms, turinčioms specifinius vėžio požymius (pvz., trigubai neigiamą krūties vėžį), imunoterapija gali būti veiksminga. Prieš pradėdant imunoterapiją, būtina atlikti tam tikrus tyrimus (pvz., imunohistochemiją, biomarkerius), kad būtų nustatyta, ar imunoterapija yra tinkama pacientei (38).

## 3. Hormonų terapija

Hormonų terapija apima gydymą vaistais, kurie blokuoja arba mažina hormonų, tokių kaip estrogenai ir progesteronas, poveikį vėžio ląstelėms. Tai ypač naudinga hormonams jautriems krūties vėžiams, kurie taip pat pasitaiko pacientėms su BRCA genų mutacijomis (pasitaiko dažniau pacientėms, kurioms krūties vėžio diagnozė buvo nustatyta vyresniame amžiuje, po menopauzės, pagal tyrimų duomenys 10- 30 % BRCA1 nešiotųjų serga ER+ krūties vėžiu, tarp navikų su BRCA 2 geno mutacija net 70-80 % yra estrogenų receptorių teigiami (39)).

- **Tamoksifenas**- veikia kaip estrogenų receptorių modulatorius. Tai vienas pagrindinių vaistų, skirtų sumažinti hormonams jautrių krūties vėžio rūšių atsiradimo riziką ir padėti kovoti su jau esamu vėžiu. Tamoksifenas gali būti vartojamas tiek premenopauzėje, tiek pomenopauzėje, moterims, kurioms nustatytas estrogenų receptoriams teigiamas krūties vėžys.

- **Aromatazės inhibitoriai**- šie vaistai (pvz., letrozolas, anastrozolas) blokuoja aromatazės fermentą, kuris paverčia androgenus į estrogenus, taip sumažindami estrogenų kiekį organizme. Kadangi estrogenai skatina ER+ krūties vėžio augimą, jų sumažinimas stabdo ligos progresavimą. Šie vaistai skiriami tik pomenopauzėje moterims su hormonams jautriu krūties vėžiu (40).

#### 1.4.4. Pacienčių stebėseną po krūties vėžio gydymo

Pagrindinis ilgalaikės stebėsenos tikslas – kuo anksčiau nustatyti atkrytį ar naują naviką.

- Pirmaisiais metais po gydymo stebėseną vykdoma kas 3–6 mėnesius, antraisiais–penktaisiais metais – kas 6–12 mėnesių, o po penkerių metų – kasmet. Vizitų metu atliekamas klinikinis ištyrimas, apimantis krūtų ir limfmazgių srities palpaciją. Atsižvelgiant į atkryčio riziką, komplikacijas ir pacienčių poreikius apsilankymų intervalai planuojami individualiai (pagal atkryčio rizikos dydį).
- Atlikus krūtų tausojančią operaciją ar vienpusę mastektomiją, rekomenduojama kasmet atlikti mamografiją, krūties UG arba MRT, atsižvelgiant į pacientės amžių, krūties struktūrą. Kiti tyrimai atliekami atsiradus nusiskundimams ar įtarus ligos recidyvą (krūtinės ląstos, pilvo, dubens, galvos KT, kaulų scintigrafija, PET-KT, vėžio žymenys).
- BRCA mutacijų nešiotojoms yra didesnė naujo ipsilateralinio ar kontralateralinio krūties vėžio rizika. Po pirminio gydymo pacientės turėtų būti informuotos apie galimybę atlikti profilaktinę abipusę mastektomiją arba pasirinkti medikamentinį riziką mažinančią būdą.
- BRCA mutacijų nešiotojoms būtina stebėseną ir dėl padidėjusios kiaušidžių vėžio rizikos. Tai apima reguliarių transvaginalinių ultragarsinių tyrimų bei CA-125 žymens tyrimus, taip pat rekomenduojama profilaktinę abipusę salpingooforektomiją po šeimos suplanavimo.
- Rekomenduojama specializuota reabilitacija, esant rankos limfedemai, sveikas gyvenimo būdas, psichologinė pagalba (26).

#### 1.4.5. Pacienčių atrankinė patikra

Jei nustatomos BRCA1, BRCA2 arba PALB2 genų mutacijos, atrankinė patikra turėtų būti pradėta 5 metai iki jauniausio sergančio šeimos nario amžiaus arba vėliausiai sulaukus 30 metų. Nuo 18 metų amžiaus rekomenduojama reguliariai atlikti krūtų savityrą, kad būtų galima pastebėti galimus pokyčius anksčiau, o nuo 25 metų amžiaus kas 6-12 mėnesių turėtų būti atliekama klinikinė krūtų patikra (41). Dėl didelio jaunų moterų krūtų audinių tankio mamografija yra mažiau informatyvi norint aptikti ankstyvą krūties vėžį, todėl atliekamas krūtų magnetinio rezonanso tomografija su kontrastine medžiaga, kadangi šis tyrimas tiksliai vizualizuoja pokyčius liaukiniame krūties audinyje. Moterims, turinčioms BRCA1 geno mutaciją, krūties vėžys auga sparčiau nei

sporadiniais atvejais, todėl vėžio nustatymo laikas subklinikinėje stadijoje yra trumpesnis, o tai lemia rekomendaciją nešiotojoms tikrintis kas 6 mėnesius. Dėl riboto MRT prieinamumo kai kuriose šalyse kasmetinis MRT yra derinamas su ultragarsiniu tyrimu ar mamografija. Sustiprinta patikra, kuri apima ankstyvą, dažnesnę ir tikslesnę diagnostiką nei rekomenduojama vidutinės rizikos asmenims, leidžia anksčiau diagnozuoti vėžį, pagerina gydymo rezultatus ir padidina išgyvenamumo rodiklius (42).

#### 1.4.6. Prevencinės priemonės

Su didelės rizikos pacientais (genetinių mutacijų nešiotojais) būtina aptarti jų konkrečią riziką, įskaitant genetinius ir negenetinius faktorius, bei pasiūlyti galimus vėžio prevencijos būdus.

- I. **Riziką mažinantys vaistai** (RRmed- *risk reducing medication*)- tai galimybė sumažinti krūties vėžio riziką moterims, kurios atideda arba nesirenka planinės abipusės mastektomijos. Chemoprofilaktikai dažniausiai naudojami selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai (tamoksifenas ir raloksifenas) bei aromatazės inhibitoriai (anastrozolas ir eksemestanas). Šie vaistai sumažina sergamumą krūties vėžiu 30-60 %. Paprastai BRCA genų mutacijos nešiotojoms šiuos preparatus rekomenduojama pradėti vartoti nuo 35 metų, tačiau tikslus amžius priklauso nuo pacientės sveikatos būklės, individualių rizikos veiksnių. Rekomenduojama vartojimo trukmė varijuoja nuo 5 iki 10 metų. Dažniausiai naudojamas vaistas yra tamoksifenas, tai yra vienintelis pasirinkimas moterims prieš menopauzę. Moterims po menopauzės vaistų pasirinkimas priklauso nuo šalutinio poveikio, įskaitant trombozes, endometriumo vėžio ar osteoporozės riziką. Vis dėlto, atsižvelgiant į pacientės amžių ir bendrą sveikatos būklę, reikėtų periodiškai iš naujo svarstyti galimybę rinktis mastektomiją kaip rizikos mažinimo priemonę, nes chemoprofilaktika yra mažiau veiksminga nei chirurginis gydymas ir jos efektyvumas nėra pakankamai įrodytas (43).
- II. **Riziką mažinanti operacija** (BRRS- *breast risk-reducing surger*)- veiksmingiausias būdas sumažinti krūties vėžio atsiradimo riziką BRCA1/2 mutacijų nešiotojoms. Šis metodas sumažina riziką iki 90- 95 %, priklausomai nuo atliktos operacijos tipo. Profilaktinės (prevencinės) abipusės mastektomijos nauda didžiausia kai ji atliekama nuo 30 metų amžiaus, nes iki 30 metų amžiaus krūties vėžio rizika siekia tik apie 4 %. Tačiau po 55 metų profilaktinės mastektomijos naudos įrodymai yra silpnesni. Nors mastektomija veiksmingai mažina vėžio riziką, būtina iš anksto aptarti šalutinius poveikius, išvaizdos pokyčius bei poveikį lytiniam gyvenimui. Todėl siekiant sumažinti neigiamą poveikį, moterims po operacijos siūloma vienmomentė (tos pačios operacijos metu) krūties rekonstrukcija (44). Atlikus abipusę mastektomiją, likusio krūties audinio vėžio rizika tampa mažesnė nei vidutinės rizikos moterų su nepašalintomis krūtėmis.



Po riziką mažinančios operacijos įprastinė intensyvesnė patikra nerekomenduojama. Tačiau pirmaisiais metais patariama atlikti bazinį magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą, kad būtų įvertintas likęs krūties audinio kiekis. Tolesni sprendimai dėl vaizdinės patikros poreikio turėtų būti priimami individualiai, atsižvelgiant į kiekvieną konkretų atvejį (10).

## **1.5. Kiaušidžių vėžys**

### **1.5.1. Kiaušidžių vėžio diagnostika**

Dažniausiai moterys, sergančios kiaušidžių vėžiu, visiškai aktyvios ir neturi jokių skundų, arba simptomai būna nespecifiški, todėl sunku įtarti ligą, ypač ankstyvoje stadijoje, kas yra labai svarbu susiduriant su BRCA genų mutacijų vėžiu. Pacientes gali varginti dubens ar pilvo skausmas, pūtimas, pilnumo jausmas, pilvo apimties didėjimas, patologinis kraujavimas iš lytinių takų, dispepsija, dažnas šlapinimasis, tuštinimosi sutrikimai, svorio kritimas. Šie simptomai gali pasireikšti ūmios būklės atveju (kiaušidės, naviko apsisukimas, plyšimas, gretimų organų užspaudimas ar pilvo sienos deformacija) arba vėlyvosiose stadijose, kai dėl didelės naviko masės ir laisvo skysčio pilvo ertmėje, spaudžiami vidaus organai. Tiriant pacientę, pirmiausia surenkama anamnezė (vertinant skundus, jų trukmę, intensyvumą, bendros sveikatos duomenis, rizikos veiksnius). Po to atliekama ginekologinė apžiūra ir apčiuopa. Būtinai apžiūrimi ir apčiuopiami sritiniai limfmazgiai, bambos sritis. Taip pat atliekamas:

- Ultragarsinis dubens ir pilvo tyrimas. Norint vizualizuoti kiaušidžių darinius informatyviausia yra atlikti transvaginalinį tyrimą, pageidautiną 1-10 menstruacinio ciklo dieną. Sukurti tam tikri kriterijai, kurie padeda suklasifikuoti matomus kiaušidžių darinius pagal piktybiškumo riziką. Vertinant darinio formą, sienelę, echogeniškumą, kraujotaką, aplinkinių audinių reakciją, darinys priskiriamas tam tikrai O-RADS ultragarso (ir dubens MRT) vertinimo kategorijai (5 priedas).
- Vėžio žymenys (biomarkeriai)- tai biologinės medžiagos (baltymai, metabolitai), kurios yra aptinkamos kraujyje, šlapime, audiniuose ar kituose kūno skysčiuose ir gali būti naudojamos kaip indikatoriai tam tikrų vėžinių procesų diagnostikai, prognozei ar gydymo stebėjimui. Kai kurie biomarkeriai gali būti padidėję dėl nevėžinių būklių, todėl jie paprastai naudojami kartu su kitais diagnostiniais metodais.
  - CA-125- dažniausiai ir plačiausiai naudojamas antigenas kiaušidžių vėžio diagnostikoje ir stebėjime. Atskiriant gerybinius ir piktybinius darinius šis žymuo yra pakankamai informatyvus, nes jo jautrumas siekia iki 90%, specifiskumas – 71-93 %, teigiama prognostinė vertė - 35-91 %, o neigiama prognostinė vertė – 67-90 %. Jautrumas šio žymens didesnis moterims prieš menopauzę. Tačiau interpretuojant CA-125 tyrimo rezultatus reikėtų nepamiršti, kad CA-125 kiekio padidėjimas gali būti

susijęs ir su kitomis pataloginėmis ir fiziologinėmis būklėmis, įskaitant dubens uždegiminę ligą, endometriozę, funkcinės kiaušidžių cistas, menstruacijas ir nėštumą. Šio žymens normalūs arba nedaug padidėję rodikliai irgi neneigia kiaušidžių vėžio diagnozės. CA-125 koncentracija serume padidėja tik 50 % I stadijos kiaušidžių vėžio atveju ir 92 % esant pažengusios stadijos navikui. Be naviko stadijos įtakos turi ir vėžio tipas, ryškesnis padidėjimas stebimas esant seroziniams epiteliniams navikams, o gleivinių ir šviesiųjų ląstelių navikai dažnai nesukelia CA-125 padidėjimo (45).

- Žmogaus epididymio baltymas 4 (HE4)- antigenas, kilęs iš žmogaus epididymio baltymo, kurio reikšmingi kiekio pokyčiai kraujyje matomi serozine ir endometrioidine kiaušidžių karcinoma sergančioms pacientėms. Pavyzdžiui, tyrime nagrinėjančiame CA-125 ir HE4 biomarkerius nustatyta, kad seroziniuose navikuose HE4 lygis buvo padidėjęs beveik 86% atvejų, o mucininiuose – tik 54% atvejų (46). Jis naudojamas kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių ligos atsinaujinimo ar progresavimo stebėsenai, ypač naudingas nustatant ligos atkrytį pacientėms, kurių CA-125 lygis diagnozės metu nebuvo padidėjęs. Tačiau jo koncentracijai serume gali turėti įtakos nėštumas, amžius, sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija (47).
- Karcinoembrioninis antigenas (CEA)- baltymas, natūraliai randamas embriono ar vaisiaus audiniuose. Po gimimo jo koncentracija serume beveik neišmatuojama, nors nedidelis kiekis gali likti storajoje žarnoje. Suaugusiesiems CEA lygis gali padidėti dėl piktybinių navikų, ypač susijusių su virškinimo traktu ar kiaušidėmis. Taip pat CEA lygis gali padidėti dėl ne piktybinių patologijų, tokių kaip uždegiminės ligos (divertikulitas, pankreatitas, plaučių infekcijos), gerybiniai susirgimai (pvz., mucinozinė cistadenoma) ar cigarečių rūkymas. Diagnostinę reikšmę turi CA-125 ir CEA santykis: esant CEA >5 ng/ml, 68 % pacientų nustatomi ne kiaušidžių piktybiniai navikai. Kai CA-125 ir CEA santykis >25, kiaušidžių vėžys diagnozuojamas 82 % atvejų.

Vėžio žymenų tikslesniam vertinimui gali padėti specialiai sukurti matematiniai algoritmai ir skalės, kurios pagerina šių biomarkerių diagnostinę vertę. Viena tokių skalių yra ROMA (angl. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), derinanti HE4 ir CA-125 koncentracijas ir atsižvelgiant ar pacientė yra premenopauzėje ar menopauzėje. Ši skalė apskaičiuojama naudojant matematinę formulę, kurioje HE4 ir CA-125 koncentracijų santykis leidžia prognozuoti piktybinio naviko riziką. Rezultatas pateikiamas procentais: pacientėms premenopauzėje- didelė piktybinių navikų rizika, jei rezultatas yra  $\geq 13,1$  %, pacientėms po menopauzės - didelė piktybinių navikų rizika  $\geq 27,7$  %. ROMA skalė naudinga diferencijuojant gerybinius ir piktybinius navikus prieš operaciją bei padeda išvengti nereikalingų procedūrų. Nors ši skalė yra jautrus ir specifiskas įrankis epiteliniam kiaušidžių vėžiui nustatyti (premenopauzėje jautrumas ir specifiskumas

siekia apie 80 %, po menopauzės padidėja- iki 90%), jos tikslumas sumažėja esant kai kurių tipų navikams ar gerybinėms būklėms, pavyzdžiui, uždegimui. Todėl ROMA skalę rekomenduojama naudoti kaip pagalbinį įrankį kartu su kitais diagnostikos metodais, tokiais kaip ultragarsas ir klinikinis vertinimas (47).

Atsižvelgiant į papildomus simptomus, vertinant išplitimą ir nustatant stadiją (6 priedas) atliekami papildomi tyrimai:

- Bendras ir biocheminiai kraujo tyrimai.
- Krūtinės ląstos radiologinis tyrimas ar krūtinės ląstos, pilvo ir dubens KT/MRT.
- Kiti tyrimai indikuoti esant simptomams, tiriant išplitimą į smegenis, kaulus, virškinamąjį traktą, pvz. kolonoskopija, smegenų KT, kaulų scintigrafiją ir kiti.

### **1.5.2. Kiaušidžių vėžio, susijusio su BRCA mutacija, histologija**

Galutinė diagnozė gaunama atlikus navikinio audinio biopsiją ir įvertinus ją histologiškai. Nors kiaušidžių vėžio klasifikacijoje egzistuoja didelis skaičius įvairių tipų (7 priedas), visgi 90% karcinomų yra epitelinio tipo, dažniausia - serozinio papilinio potipo, rečiau pasitaiko endometrioidinės ir šviesiųjų ląstelių naviko potipiai. Panašus pasiskirstymas būdingas ir tarp BRCA genų mutacijų nešiotojų - dauguma kiaušidžių vėžių yra serozinė aukšto laipsnio kiaušidžių karcinoma (angl. *high-grade serous ovarian carcinoma*, HGSOc). Tai yra dažniausiai pasitaikantis ir agresyviausias kiaušidžių vėžys. Jis pasižymi aukštu branduolių polimorfizmu (branduolio dydžio ir formos variabilumas), dažnu mitoziniu aktyvumu, dažna TP53 mutacija. Navikas greitai išplinta pilvaplėvėje, net kai pirminis kiaušidžių pažeidimas gali būti minimalus. Šis tipas labiau būdingas BRCA1 genų mutaciją turinčioms pacientėms, šio atveju jis dažniau išsivysto jaunesniame amžiuje ir būna agresyvesnis. Tuo tarpu, BRCA2 mutacijos taip pat didina HGSOc riziką, tačiau pacientės dažniausiai susergera vyresniame amžiuje, prognozė yra šiek tiek geresnė dėl didesnio jautrumo platininei chemoterapijai ir PARP inhibitoriams. Nors šis histologinis variantas yra dažniausiai diagnozuojamas, BRCA genų mutacijų nešiotojoms taip pat pasitaiko kiti kiaušidžių vėžio potipiai. Endometrioidinio ir šviesiųjų ląstelių potipiai sudaro apie 5-15 % visų kiaušidžių vėžio atvejų su BRCA genų mutacijomis (47).

### **1.5.3. Kiaušidžių vėžio gydymas**

Nepriklausomai nuo BRCA genų mutacijos statuso pagrindinis gydymo tikslas- radikaliai pašalinti navikinius pakitimus, dažniausiai šalinama gimda, gimdos priedai, taukinė, atliekant optimalią

citoredukciją. Chirurginio gydymo būdo pasirinkimas priklauso nuo naviko stadijos, pacientės individualių kūno savybių. Dažniausia atliekama laparotomija (vertikalus vidurinės pilvo linijos pjūvis), kurios metu lengviau pašalinti navikines mases, sumažėja darinių plyšimo tikimybė. Išsamiai apžiūrima dubens ir pilvo ertmė, imamos dauginės biopsijos įtariant pakitimus. Sergančioms I ar II stadijos liga, gali būti atliekama mažiau invazyvus operacijos būdas- laparoskopiją (4).

Operacijos metu taip pat imama medžiaga citologiniam įvertinimui (ascitas, peritoninis skystis arba medžiaga, gauta atlikus peritoninį plovimą (suleidus 50-200 ml fiziologinio tirpalo ir išsiurbiant visą supiltą skystį)). Peritoninė citologija gali parodyti pilvaplėvės metastazes ir turėti įtakos gydymo taktikos pasirinkimui.

Siekiant užtikrinti, kad būtų pašalintos visos metastazės ir naviko masės, atliekama optimali citoredukcijos operacija, kurią sudaro histerektomija, abipusė salpingooferektomija, suprakolinė omentektomija ir naviko metastazių pašalinimas (pilve, dubenyje, retroperitoniniame tarpe) (49). Kiaušidžių vėžio atveju limfmazgiai šalinami tik jei jie yra padidėję arba įtartini. Nesant metastazių rekomenduojama paimti limfmazgių mėginius, kad būtų įvertintas ligos išplitimas, nes mikroskopiškai patvirtinus pilvaplėvės metastazes už dubens ribų ir/ar retroperitoninių limfmazgių pažeidimą diagnozuojama III stadija, o tai turi reikšmingą įtaką prognozei (50).

Maždaug 75 % atvejų diagnozuojama III arba IV stadijos, todėl atsižvelgiant į naviko charakteristikas ir stadiją, sprendžiama dėl neoadjuvantinės chemoterapijos.

Chemoterapijos rekomendacijos, esant kiaušidžių navikams su BRCA genų mutacijoms, yra panašios kaip krūties vėžio atveju, t.y. šie navikai geriausiai reaguoja į platinos pagrindo chemoterapiją. Skiriamas dviejų vaistų derinys, standartiškai tai yra paklitakselio ir karboplatinės (cisplatinės) kursas, kuris skiriamas intraveniškai kas 3 savaitės, planuojant 6 kursus.

Kitas veiksmingas chemoterapijos metodas- intraperitoninė chemoterapija. Dėl dažno kiaušidžių vėžio išplitimo į pilvo ertmę, chemoterapiniai vaistai per specialius kateterius gali būti suleidžiami tiesiai į pilvo ertmę. Procedūros metu taikoma padidinta lašinamų preparatų temperatūra- vaistai specialiame aparate įkaitinami iki 41-43°C ir suleidžiami per 60-90 minučių. Šiluma kartu su vaistais efektyviau naikina vėžines ląsteles ir pagerina chemoterapijos poveikį.

Palaikomajam gydymui, pacientėms su BRCA mutacijomis ir išplitusiu kiaušidžių vėžiu, po chemoterapijos rekomenduojama biologinė terapija PARP inhibitoriais (51). Dažniausiai skiriamas preparatas Olaparibas, kurio terapinės indikacijos yra suaugusių pacientų, sergančių platinai jautrių recidyvavusių BRCA mutavusių (germinacinių ir/ar somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platina, yra pasireiškusi visiška ar dalinė reakcija į gydymą, palaikomajai monoterapijai.

#### 1.5.4. PARP inhibitoriai

Poli(ADP-ribozės) polimerazės molekulė pirmą kartą buvo atrasta 1963 metais. Šiai baltymų grupei priklausantis PARP1 yra DNR pažeidimų „jutiklis“, veikiantis kaip signalas baltymams, kurie gali ištaisyti DNR klaidas. Radęs klaidą, PARP, naudodamas kofermentą nikotinamido adenino dinukleotidą (NAD<sup>+</sup>), perkelia ADP-ribozės dalį į priimančią baltymą, taip sudarydamas poli(ADP-ribozės) grandines. Šios grandinės turi disocijuoti (atsiskirti) nuo DNR, kad fermentai galėtų pasiekti klaidingas bazių poras, pašalinti jas ir ištaisyti pažeistą vietą (48).

Kai PARP baltymas neveikia tinkamai, kaupiasi dvigubi DNR trūkiai (angl. *double strand breaks*), kurie įprastai būtų ištaisyti BRCA baltymų pagalba homologinio rekombinacijos būdu (angl. *homologous recombination repair*). Tačiau mutavusiose ląstelėse, kuriose BRCA baltymų nėra, tokie trūkiai lieka neištaisyti. Tai lemia genomo nestabilumą, dėl ko ląstelės patiria apoptozę ir žūva. Šis poveikis buvo pastebėtas dar 2005 metais. Šis dviejų DNR taisymo mechanizmų slopinimas, kuris sukelia vėžinių ląstelių žūtį, buvo pavadintas „sintetiniu letalumu“ (angl. *synthetic lethality*) (52). Dėl selektyvaus poveikio vėžinėms ląstelėms su BRCA 1/2 mutacijomis, ši taikinė terapija aktyviai tiriama ir taikoma paveldimų krūties ir kiaušidžių vėžio formų gydymui. Apžvelgsime vieną iš aktyviai naudojamų šios grupės medikamentų:

#### **Olaparibas**

- Skiriama pacientėms, kurioms nustatytos BRCA 1/2 mutacijos (FIGO III ir IV stadijos), sergančioms epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu. Naudojamas kaip palaikomasis gydymas po chemoterapijos, pagrįstos platinos junginiais. Vartojamas kaip monoterapija arba kartu su bevacizumabu (rekombinantiniu humanizuotu monokloniniu antikūnu. Šis derinys skiriamas, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į gydymą chemoterapija platinos pagrindu ir bevacizumabu, kai vėžys nulemtas BRCA1/2 mutacijos ir/ar genomo nestabilumo).
- Skiriamas kaip monoterapija arba kartu su hormonų terapija pacientėms, turinčioms BRCA genų mutacijų ir sergančioms HER2 neigiamu lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu.
- Šis vaistas skiriamas, jei krūties vėžys progresavo gydant ar po gydymo endokrininiais preparatais, arba jei endokrininis gydymas yra netinkamas (53).

#### 1.5.5. Pacienčių stebėseną po kiaušidžių vėžio gydymo

Stebėseną po kiaušidžių vėžio gydymo apima reguliarius klinikinius, vaizdinimo ir laboratorinius tyrimus, skirtus atkryčiui nustatyti bei pacienčių būklei įvertinti.

- Pirmaisiais dvejais metais po gydymo pacientės turėtų lankytis pas gydytoją akušeriginekologą onkologą kas 2–4 mėnesius, nuo trečiųjų iki penktųjų metų – kas 3–6 mėnesius, o vėliau – kasmet. Vizitų metu atliekamas išsamus anamnezės surinkimas ir fizinis ištyrimas-ginekologinė apžiūra, ypatingą dėmesį skiriant pilvo sričiai bei limfmazgių apčiuopai. Pagal poreikį vizitų dažnis gali keistis. Jei diagnozės metu liga buvo pažengusi, yra didelė atkryčio tikimybė stebėseną tęsiama visą gyvenimą, pacientės su ankstyvu kiaušidžių vėžiu, maža atkryčio rizika ir be atsinaujinimo požymių po 5 metų galima perduoti stebėjimui pirminės sveikatos priežiūros gydytojui.
- Atsižvelgiant į pirminius CA-125 naviko žymens kiekius, šis tyrimas turi būti kartojamas ir vertinamas kiekvieno apsilankymo metu, nes jo padidėjimas gali rodyti galimą atkrytį, nors šio žymens jautrumas nėra absoliutus.
- Vaizdinimo tyrimai, tokie kaip ultragarsas, kompiuterinė tomografija arba magnetinio rezonanso tomografija, atliekami pagal kliniškes indikacijas, jei yra simptomų ar įtariamas atkrytis. Jei po pradinio gydymo nėra atkryčio požymių, rutininiai vaizdiniai tyrimai paprastai nerekomenduojami (54).
- BRCA mutacijų nešiotojoms taip pat svarbu atkreipti dėmesį į krūties vėžio riziką, todėl stebėsenos planą reikėtų derinti su prevencinėmis krūties patikros priemonėmis, įskaitant magnetinio rezonanso tomografiją ir profilaktinę mastektomiją. Tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad po kiaušidžių vėžio diagnozės krūties vėžio rizika gali būti mažesnė. Tai gali būti susiję su kiaušidžių pašalinimu ir chemoterapija platinos pagrindu, kuri taikoma abiejų vėžių gydyme, esant BRCA geno mutacijai. Salpingooforektomija gali sumažinti krūties vėžio riziką net iki 50 %. Tačiau šie rezultatai neturėtų mažinti budrumo, nes rizika vis tiek išlieka padidinta. Kaip buvo minėta ankstesniame skyriuje, profilaktinė mastektomija yra vienas iš patikimiausių riziką mažinančių priemonių, tačiau jei pacientė nepageidauja operacijos, turi būti tęsiama aktyvi stebėseną pagal BRCA mutacijos nešiotojams skirtas rekomendacijas (55).

### **1.5.6. Pacienčių atrankinė patikra**

Kadangi BRCA genų mutacijos nešiotojoms didžiausia sergamumo rizika pasireiškia 40–60 metų amžiaus grupėje, svarbu pabrėžti ankstesnę šios grupės pacienčių patikrą. Visos kiaušidžių ir kiaušintakių vėžio atrankinės patikros yra stebėjimo pobūdžio. Potenciali atrankinė patikra didelės rizikos genų nešiotojoms grindžiama transvaginaliniu ultragarsu (geriausia atlikti nuo 1 iki 10 mėnesinių ciklo dienos) ir kiaušidžių vėžio antigeno 125 tyrimu (rekomenduojama atlikti po 5 mėnesinių ciklo dienos) kas šešis mėnesius. Ši patikra pradama nuo 30 metų amžiaus arba 5-10 metų prieš anksčiausią kiaušidžių vėžio diagnozės šeimoje amžių (42).

### 1.5.7. Prevencinės priemonės

- I. **Abipusė salpingo-ooforektomija (BSO- *Bilateral salpingo-oophorectomy*)** - atsižvelgiant į tai, kad nėra patikimos ankstyvo kiaušidžių vėžio nustatymo patikros ir į prastą prognozę, susijusią su išplitusiu kiaušidžių vėžiu, efektyviausias prevencijos metodas yra chirurginė intervencija. BRCA 1/2 mutacijų nešiotojoms abipusę gimdos priedų pašalinimo operacija rekomenduojama atlikti moterims, kurios neplanuoja daugiau gimdyti, iki 35-40 metų amžiaus arba individualiai, atsižvelgiant į šeimoje sergančių amžių kiaušidžių vėžio diagnozės metu. Įrodyta, kad moterims, turinčioms BRCA 1/2 mutacijas, salpingo-ooforektomija sumažina ginekologinių navikų riziką 80-90 % ir 77 % sumažina mirtingumą. Histerektomija prevencinės operacijos metu neturėtų būti įprastai rekomenduojama, nebent yra kitų šios procedūros indikacijų. Po profilaktinės dvipusės salpingo-ooforektomijos moterims pasireiškia ankstyvas kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, sukeliantis ankstyvą menopauzę. Ši būklė turi reikšmingą poveikį moterų sveikatai dėl hormonų trūkumo, kuris gali paveikti organizmo sistemas ir gyvenimo kokybę. Simptomų mažinimui gali būti skiriama pakaitinė hormonų terapija. Nors ilgą laiką buvo vengiama šių preparatų naudojimo, dėl galimos krūties vėžio rizikos, nauji tyrimai rodo, kad trumpalaikis šios terapijos vartojimas po ooforektomijos nedaro reikšmingo poveikio gyvenimo trukmei, krūties vėžio atsiradimui, bet pagerina gyvenimo kokybę (56).
- II. **Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai**- tyrimų duomenimis sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, turintys estrogenų ir gestagenų, yra vienas iš patvirtintų metodų kiaušidžių vėžio rizikai mažinti, net ir moterims, turinčioms BRCA1 ar BRCA2 genų mutacijas. Jų profilaktinis poveikis priklauso nuo vartojimo trukmės, sudėties ir individualių sveikatos veiksnių. Sudėtiniai kontraceptikai slopina ovuliaciją, taip sumažindami kiaušidžių epitelio ląstelių pažeidimų dažnį, stabilizuoja hormonų lygį ir mažina gonadotropinų (FSH, LH) kiekį, kurie gali skatinti kiaušidžių epitelio ląstelių proliferaciją. Ilgalaikis šių kontraceptikų vartojimas gali sumažinti kiaušidžių vėžio riziką iki 30–50 % bendrojoje populiacijoje, o moterims, turinčioms BRCA mutacijų, šis poveikis gali būti dar stipresnis. Reikšmingas rizikos mažėjimas pastebimas jau po 3–5 metų vartojimo, o po 10 metų rizika gali sumažėti net iki 50 %. Vis dėlto, nors sudėtiniai kontraceptikai veiksmingai mažina kiaušidžių vėžio riziką, jų vartojimas gali būti susijęs su galimai padidėjusia krūties vėžio rizika, nors moksliniai duomenys šiuo klausimu išlieka prieštaringi. Dėl šios priežasties sudėtiniai kontraceptikai nėra plačiai rekomenduojami vien tik kiaušidžių vėžio profilaktikai. Jie gali būti skiriami individualiais ir išskirtiniais atvejais, įvertinus kiekvienos pacientės riziką ir naudą (57).

## 1.6. Genetinis ištyrimas

Didžioji dalis vėžio atvejų yra sporadiniai, t.y., atsirandantys dėl išorinių (aplinkos) veiksnių, tačiau apie 5–10 % krūties vėžio ir 15–20 % kiaušidžių vėžio atvejų yra susiję su paveldimais genetiniais pokyčiais. Bendras paveldimų mutacijų paplitimas, susijusių su padidėjusia krūties ir kiaušidžių vėžio rizika, yra mažas ir dažniausiai neviršija 1 % bendroje populiacijoje (pvz. BRCA genų mutacijos paplitimas bendroje populiacijoje siekia 0,2-0,3%) (58). Tačiau genetinių mutacijų identifikavimas gali reikšmingai pakeisti diagnostikos ir gydymo planą, todėl verta apsvarstyti genetinės konsultacijos poreikį. Toks genetinis tyrimas gali padėti geriau valdyti riziką ar keisti gydymo taktiką tiriamam asmeniui ir jo šeimos nariams. Genetinės konsultacijos procesas turėtų prasidėti dar prieš užsakant genetinius tyrimus, aptariant paciento poreikius bei problemas. Svarbu išsamiai surinkti šeimos anamnezę, įvertinant artimų kraujo giminaičių (pirmos, antros ir trečios eilės) sveikatos būklę iš abiejų šeimos pusių. Ypač atsižvelgiama į vėžio diagnozių buvimą, tipą, amžių diagnozės metu, potipį, abipusiškumą ir histopatologinius rezultatus.

Papildomai surenkama asmeninė ir medicininė anamnezė, įskaitant:

- Vėžio istoriją giminėje (pirminiai navikai, gerybiniai pakitimai, patologiniai duomenys);
- Kancerogenų poveikį (pvz., spindulinės terapijos istorija, darbo pobūdis);
- Reprodukcinę anamnezę (menstruacijų pradžia, pabaiga, nėštumų/gimdymų skaičius, hormoninių priemonių vartojimas, riziką mažinančios operacijos);
- Kitus rizikos veiksnius (rūkymą, alkoholio vartojimą, fizinis aktyvumas ir kita).

Pacientą reikėtų supažindinti su genetinio paveldimumo pagrindais, aptarti tyrimo rezultatus, galimus valdymo sprendimus bei terapijos galimybes, siekiant užtikrinti pilną supratimą apie tyrimo svarbą ir ribotumus.

Kandidatai genetiniam ištyrimui išrenkami pagal priimtus kriterijus, kurie nurodo padidėjusią vėžinių susirgimų tikimybę dėl BRCA genų mutacijų. Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą paveldimas vėžio sindromas įtariamas, jei nustatoma (pasirinkti punktai aktualūs krūties ir kiaušidžių vėžio atvejais):

- krūties karcinoma, diagnozuota iki 50 metų (amžiaus ribos skiriasi skirtingose šalyse, pvz. Italijoje ne vyresniam kaip 35 metų, o Norvegijoje skринingas vykdomas asmenims iki 60 metų (59));
- krūties karcinoma su neigiamais estrogeno, progesterono ir HER2 receptorių tyrimų rezultatais (ER, PR, HER2 (-));
- medulinė krūties karcinoma;
- abipusė (pirminė) krūtų karcinoma;
- vyrų krūties karcinoma;



- krūties karcinoma kartu su kiaušidžių/ kiaušintakių/ pilvaplėvės/ kasos/ skrandžio karcinoma ar melanoma tai pačiai pacientei,
- krūties karcinoma, nustatyta mažiausiai dviem pirmos eilės giminaičiams,
- kiaušidžių, kiaušintakių, pilvaplėvės invazinė karcinoma (60).

BRCA genų pakitimai įtariamai ir neginekologinių vėžių atvejais: egzokrininis kasos vėžys, metastazavęs prostatos vėžys. Be šitų punktų kitos pasaulio metodikos įtraukia papildomus punktus: bet kokio amžiaus žydų aškenazių kilmės asmeniui su krūties ar kiaušidžių vėžio diagnoze; jeigu yra keli pirminiai krūties vėžio atvejai; bent vienas pirmos, antros ar trečios eilės giminaitis serga krūties vėžiu  $\leq 50$  metų, kiaušidžių vėžiu, kasos vėžiu ar metastazavusiu prostatos vėžiu; bent trys krūties vėžio atvejai toje pačioje šeimos pusėje.

Lietuvoje galima ištirti BRCA genų mutacijas iš periferinio kraujo mėginio, pasitelkiant naujos kartos sekoskaitą arba Sangerio sekoskaitą. Šie tyrimai leidžia aptikti apie 90 % šiuo metu žinomų patogeninių variantų ir didelių genomo pertvarkymų (18).

Teikiant genetinės konsultacijas ir tyrimais nustatčius paveldimą krūties ir kiaušidžių vėžio sindromą, būtina aptarti medicininės ir galimas psichologines pasekmes tiek pačiam asmeniui, tiek jo šeimos nariams. Gavus genetinio tyrimo rezultatus, atliekamas konsultavimas, kuris apima:

- Rezultatų aptarimą ir jų medicininę reikšmę;
- Gydomo bei rizikos valdymo galimybių aptarimą;
- Tolimesnio stebėjimo plano sudarymą.

Jeigu aptinkama patologinė mutacija, pacientams informuojamas apie atsakymą, teikiamos rekomendacijos jo sveikatos priežiūrai ir šeimos narių ištyrimui. Svarbu paskatinti pacientus perduoti informaciją savo artimiausiems giminaičiams, nes tai gali turėti įtakos jų rizikos vertinimui ir galimybėms sumažinti vėžio riziką.

Gavus neigiamą rezultatą svarbu nepamiršti, kad ne visi patologiniai genų variantai yra žinomi ar tiriama, todėl asmens ir šeimyninė rizika susirgti vėžiu vis tiek gali būti didesnė. Be to, kiti šeimos nariai gali būti paveldėję geno variantą, kurio pacientas neturi. Kartais gautas rezultatas gali būti neaiškios reikšmės variantu (angl. *variants of uncertain significance, VUS*). Tai genetiniai pokyčiai, kurių poveikis baltymo funkcijai neaiškus. Kuo daugiau genų įtraukta į genetinius tyrimus, tuo didesnė tikimybė, kad bus nustatyti neaiškios reikšmės variantai (61).

Po genetinių tyrimų rezultatų gyd. genetikas pateikia tolimesnes rekomendacijas, kurie apima:

1) Patikra ir prevencija- BRCA1, BRCA2, CHEK2 ir kitų susijusių genų mutacijų nešiotojoms rekomenduojama:

- Nuo 25 metų kasmetinė krūtų magnetinio rezonanso tomografija;
- Savityra kas mėnesį. Kas 6 mėn gydytojo konsultacija, apžiūra ir apčiuopa;
- Pacientė informuojama dėl profilaktinės mastektomijos galimybės ir naudos;
- Iki 35–40 metų rekomenduojama profilaktinė kiaušidžių ir kiaušintakių pašalinimo operacija;

- Iki tol – kasmetinė ginekologinė apžiūra ir transvaginalinis ultragarsinis tyrimas bei CA-125 kraujo tyrimas;
- Jei yra šeiminė kasos vėžio anamnezė, nuo 40–50 metų gali būti rekomenduojama kasos MRT arba endoskopinė ultragarsinė diagnostika;
- Melanomos patikra (BRCA2, CDKN2A, CHEK2): kasmetinis dermatologo patikrinimas.

## 2) Kitų gydytojų konsultacijos:

- Gydytojas onkologas – įvertina individualią vėžio riziką, galimas prevencines priemones ir stebėjimą;
- Gydytojas akušeris-ginekologas – aptaria kiaušidžių vėžio prevenciją ir vaisingumo išsaugojimo galimybes;
- Krūtų chirurgas – jei svarstoma profilaktinė mastektomija;
- Gastroenterologas – jei yra kasos ar storosios žarnos vėžio rizika;
- Dermatologas – melanomos prevencija;
- Psichologas ar psichoterapeutas- genetinių tyrimų rezultatai gali sukelti emocinį stresą, todėl psichologo pagalba gali būti naudinga sprendžiant su tuo susijusius klausimus (2).

## 1.7. Prevencijos rekomendacijos

Svarbu pabrėžti, jog genomo pažeidimai, tokie kaip BRCA 1/2 genų mutacijos, nereiškia, kad liga būtinai išsivystys. Todėl būtina atkreipti dėmesį į papildomus modifikuojamus rizikos veiksnius, kurie gali dar labiau padidinti navikinių susirgimų pasireiškimo tikimybę.

Nors genetiniai pakitimai, amžius ir lytis yra rizikos veiksniai, kurių žmogus negali pakeisti, moksliniai tyrimai jau seniai atskleidė, kad gyvenimo būdas daro didelę įtaką vėžio rizikai. Per gyvenimą žmogus, veikiamas kenksmingų įpročių, tokių kaip rūkymas, piktnaudžiavimas alkoholiu ar fizinio aktyvumo stoka. Taip pat svarbu įvertinti ir reprodukinius veiksnius, nes tokie aspektai kaip ankstyva menarchė, vėlyva menopauzė, gimdymo skaičius, maitinimas krūtimi, hormoninių kontraceptinių priemonių naudojimas ir pakaitinė hormonų terapija, turi įtakos navikinių susirgimų rizikai. Per gyvenimą žmogus, veikiamas minėtų reprodukinių ir gyvenimo būdo veiksnių, gali sukurti papildomus DNR pažeidimus. Organizmas ne visada pajėgus šiuos pažeidimus ištaisyti, o jų kaupimasis gali paskatinti piktybinių ląstelių atsiradimą ir nekontroliuojamą dauginimąsi. Gyvenimo būdo koregavimas, pavyzdžiui, mesti rūkyti, mažinti alkoholio vartojimą, subalansuoti mitybą bei įtraukti reguliarią fizinę veiklą, kartu su apgalvotu reprodukinių veiksnių valdymu, yra svarbūs žingsniai, kurie gali sumažinti polinkį susirgti vėžiu, net ir esant genetinei predispozicijai.

### **1.7.1. Kūno sudėjimas, medžiagų apykaita**

Nagrinėjant vėžio pasireiškimą tarp BRCA genų mutacijų nešiotojų, trūksta pakankamai didelių ir patikimų tyrimų. Visgi yra pastebimi ryšiai ir nustatomi mechanizmai, patvirtinantys kūno sudėjimo ir medžiagų apykaitos svarbą navikinių susirgimų atsiradimui. Daugelio duomenų išvados rodo, kad BRCA genų mutacijos nešiotojoms dėl nutukimo dar labiau didėja rizika susirgti krūties vėžiu, ypač tarp BRCA1 mutacijos nešiotojų.

Vienas galimų mechanizmų susijęs su BRCA1 transkripciją neigiamai reguliuojančio C-galinio jungiamojo baltymo, kuris yra hormonų reguliuojamas korepresorius ir metabolinis jutiklis, aktyvumu. Nutukimas, didindamas NAD<sup>+</sup> kiekį, gali padidinti šio baltymo aktyvumą ir slopinti BRCA1 geno ekspresiją, taip didindamas naviko formavimosi riziką.

Metaboliniai pokyčiai gali vaidinti svarbų vaidmenį onkoogenezėje, skatindami ląstelių mitozę, migraciją bei slopindami apoptozę. Kadangi dėl BRCA1/2 mutacijų sumažėja gebėjimas atitaisyti DNR pažeidimus, mutacijų nešiotojos tampa jautresnės mitogeniniam poveikiui (62).

### **1.7.2. Rūkymas, alkoholis**

Nors rūkymas ir ilgalaikis alkoholio vartojimas yra stiprūs kancerogeniniai veiksniai, aiškus ryšys tarp BRCA 1/2 mutacijų nešiotojų ir didesnės rizikos nėra nustatytas. Vertinant rūkymo poveikį krūties ar kiaušidžių vėžio išsivystymo aspektu, pastebėtas nedidelis bet kokio vėžio rizikos padidėjimas. Kai kurių tyrimų duomenimis, didesnė rizika pastebima tarp moterų, kurios rūkė bent 5 metus iki pirmojo nėštumo. Manoma, kad jauname amžiuje rizika didėja dėl dar nevisiškai diferencijuotų pieno liaukų, kurios yra jautresnės kancerogenams, tokiems kaip nikotinas (63).

Tyrimai, nagrinėjantys alkoholio poveikį BRCA genų mutacijų nešiotojoms, nenustatė ryšio tarp vėžio rizikos padidėjimo ir alkoholio vartojimo intensyvumo, dažnumo ar trukmės. Kai kurie tyrimai netgi rodo atvirkštinį ryšį – raudonojo vyno vartojimas gali būti siejamas su sumažėjusia krūties vėžio rizika (64).

### **1.7.3. Fizinis aktyvumas**

Tyrimai, lyginantys fiziškai aktyvias ir mažiau aktyvias moteris (neatsižvelgiant į BRCA mutacijų turėjimą), rodo, kad aktyvioms moterims krūties vėžio rizika sumažėja vidutiniškai 25–30 %. Nagrinėjant fizinio aktyvumo įtaką krūties vėžio rizikai BRCA1/2 mutacijų turinčioms moterims, nustatyta, kad reguliarius vidutinio ar didelio intensyvumo fizinis aktyvumas gali sumažinti riziką apie 20 %, net ir esant aukštam genetiniam polinkiui (65).

#### **1.7.4. Nėštumo poveikis**

Nėštumas reikšmingai veikia krūties ir kiaušidžių vėžio riziką tarp BRCA1 ir BRCA2 mutacijų nešiotojų. Ankstyvas pirmasis nėštumas (iki 30 metų) sumažina krūties vėžio riziką, ypač tarp BRCA1 mutacijos nešiotojų. Moterys, kurios gimdė iki 20 metų, turi mažesnę riziką nei gimdžiusios po 30 metų, o su kiekvienu papildomu nėštumu rizika dar labiau mažėja. Pirmasis nėštumas vidutiniškai atitolina krūties vėžio atsiradimą 4,5 metų.

Nėštumas taip pat mažina kiaušidžių vėžio riziką. Vienas nėštumas sumažina riziką apie 20 %, o su kiekvienu papildomu nėštumu poveikis stiprėja, nepriklausomai nuo pirmojo nėštumo laiko.

Manoma, kad rizikos mažinimui didžiausią įtaką turi ovuliacijos nebuvimas ir lytinių hormonų pusiausvyros pokyčiai, t.y. sumažėja estrogenų kiekis ir padidėja progesterono. Mažiau ciklų reikia mažesni estrogenų stimuliavimą ir jų sukeltų ląstelių proliferaciją, kas mažina piktybinės transformacijos riziką. Šis apsauginis poveikis yra ryškesnis BRCA1 nešiotojoms.

#### **1.7.5. Žindymo poveikis**

Kaip ir ankstyvas gimdymas, žindymas laikomas apsauginiu reprodukcinio rizikos veiksnio. Žindymo metu padidėja tokių hormonų kaip prolaktinas, gliukokortikoidai ir insulinas sekrecija, o ilgainiui mažėja estrogenų kiekis. Hormoniniai pokyčiai skatina pieno liaukų diferenciaciją, kuri, remiantis tyrimais su gyvūnais, gali apsaugoti nuo ląstelių piktybinės transformacijos. Žindymas 3–6 mėnesius sumažina krūties vėžio riziką apie 20 %, o žindant ilgiau nei 6 mėnesius, rizika sumažėja iki 30 %. Šis poveikis ypač reikšmingas BRCA1 mutacijos nešiotojoms (66).

#### **1.7.6. Menarchės ir menopauzės poveikis**

Menarchės įtaka krūties vėžio rizikai pastebėta nagrinėjant BRCA1 geno mutacijos nešiotojas. Tyrimai rodo, kad vėlyva menarchė (po 12 metų) sumažina krūties vėžio riziką BRCA1 mutacijos nešiotojoms – kiekvienas dvejų metų vėlavimas sumažina riziką apie 10 %. Priešingai, ankstyva menarchė (10–11 metų) padidina krūties vėžio riziką daugiau nei du kartus, palyginti su tomis, kurių menarchė prasidėjo po 12 metų.

Užsitęsusi kiaušidžių veikla (vėlyva menopauzė) didina krūties vėžio riziką. Moterims, kurioms menopauzė prasidėjo iki 45 metų, rizika sumažėja perpus, palyginti su moterims, kurių mėnesinės tęsiasi iki 50 metų ir ilgiau.

Kuo anksčiau prasideda menstruacijos ir kuo vėliau jos baigiasi, tuo ilgiau organizmas per gyvenimą patiria estrogenų ir progesterono poveikį. Ankstyva menarchė ir vėlyva menopauzė sukelia daugiau ovuliacijos ciklų, dėl kurių dažniau pažeidžiamos kiaušidžių epitelio ląstelės ir skatinami uždegiminiai procesai. Tai taip pat reiškia ilgesnį laikotarpį, kai hormonai veikia krūties ir kiaušidžių ląsteles, padidindami piktybinių ląstelių atsiradimo riziką (67).

### **1.7.7. Sudėtinės hormoninės kontraceptinės priemonės ir pakaitinės hormonų terapijos vartojimo poveikis**

Ilgalaikio hormoninių kontraceptikų vartojimo poveikis vis dar diskutuotinas. Vieni tyrimai neranda ryšio tarp kontraceptikų vartojimo ir padidėjusios krūties vėžio rizikos. Tačiau kiti nustatė, kad hormoninius kontraceptikus vartojusių moterų santykinė rizika buvo 1,24 karto didesnė nei nevirtojusių. Be to, pastebėtas kai kurių krūties vėžio potipių, pavyzdžiui, trejopai neigiamo tipo, dažnesnis pasireiškimas. Tačiau kiaušidžių vėžio rizikos atžvilgiu šios priemonės turi mažinantį poveikį. Todėl jeigu atsižvelgiant į individualius poreikius, nuspręsta vartoti sudėtinius hormoninius kontraceptikus, reikėtų atkreipti dėmesį į kontraceptikų sudėtį ir naudojimo trukmę. Naujos kartos kontraceptikai su mažesnėmis estrogenų dozėmis gali turėti mažesnę poveikį krūties vėžio rizikai, tačiau rizika didėja priklausomai nuo vartojimo trukmės. Tyrimai rodo, kad vartojant hormoninius kontraceptikus ilgiau nei 5 metus, krūties vėžio rizika bendrojoje populiacijoje gali padidėti 20–30 %. Moterys, turinčios BRCA genų mutacijų, gali susidurti su dar didesne rizika. Vis dėlto ši padidėjusi rizika sumažėja per 5–10 metų po kontraceptikų vartojimo nutraukimo. Pakaitinė hormonų terapija taip pat šiek tiek didina krūties vėžio riziką, ypač ilgalaikio vartojimo atveju. Stipriausias ryšys nustatytas su luminaliniu A potipiu (68).

## 2. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijos ženkliai padidina krūties ir kiaušidžių vėžio riziką. Šie genai koduoja baltymus, kurie slopina navikų proliferaciją, o jų mutacijos yra dažniausia paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio sindromo priežastis. Genetinė predispozicija BRCA genų mutacijų nešiotojoms lemia iki 72 % riziką susirgti krūties vėžiu ir iki 40 % – kiaušidžių vėžiu gyvenimo eigoje. Dėl šios priežasties ypatingai svarbu kuo anksčiau nustatyti krūties ir kiaušidžių vėžį. BRCA mutacijas turinčioms moterims pagrindiniais stebėsenos metodais išlieka krūtų magnetinio rezonanso tomografija bei krūtų ir gimdos priedų ultragarsinis tyrimas kartu su CA-125 vėžio žymenų kiekio stebėjimu.

Krūties vėžio gydymas, BRCA genų mutacijų nešiotojoms, paprastai apima chirurginę intervenciją (KTO ar mastektomija), spindulinį gydymą (taikomas po krūtų tausojančios operacijos) bei sisteminę priešvėžinę terapiją, pavyzdžiui, PARP inhibitoriais, tam tikrai atvejais hormonų terapija ir imunoterapija. Kiaušidžių vėžio gydyme svarbu kuo ankstesnis operacinis gydymas (optimali citoredukcija) ir priklausomai nuo naviko stadijos chemoterapija ir tikslinę biologinę terapiją PARP inhibitoriais. Genetinės konsultacijos, jei nustatytos BRCA genų mutacijos, metu pacientės informuojamos apie paveldimos rizikos mastą ir pateikiamos rekomendacijos, padedančios sumažinti vėžio riziką arba ją aptikti ankstyvoje stadijoje.

Profilaktikai svarbus sveikas gyvenimo būdas, įskaitant subalansuotą mitybą, fizinį aktyvumą, žalingų įpročių atsisakymą, taip pat profilaktinės medikamentinės ar chirurginės priemonės. Šie veiksniai gali reikšmingai sumažinti krūties ir kiaušidžių vėžio riziką.

Taigi ankstyvos prevencinės priemonės, savalaikė diagnostika ir tinkamas gydymas sumažina mirtingumą bei pagerina gyvenimo kokybę BRCA genų mutacijų nešiotojoms (26).

## 3. IŠVADOS

1. Paveldėjus patologines genų mutacijas, ypač dažniausiai pasitaikančius- BRCA1 ir BRCA2 genų pokyčius, padidėja rizika susirgti krūties ir kiaušidžių vėžiu. Esant BRCA1/2 geno mutacijai rizika susirgti krūties vėžiu iki 80 metų didėja iki 72 %, o kiaušidžių vėžiu iki 40 %.
2. BRCA mutacijų nustatymas leidžia identifikuoti aukštos rizikos asmenis ir personalizuoti stebėjimo planus, į kuriuos įtraukiami dažnesni vaizdinės diagnostikos tyrimai, tokie kaip magnetinio rezonanso tomografija ir/ar ultragarsinis tyrimas, tikslinės terapijos priemonės, pavyzdžiui, PARP inhibitoriai.
3. Atsižvelgiant į šeiminių anamnezę, pacientės amžių ir naviko charakteristikas, rekomenduojama atlikti genetinį ištyrimą, kurio identifikavimas keičia stebėjimo, prevencijos, diagnostikos ir gydymo planą.

4. Rizikos mažinimui ir ankstyvai diagnostikai svarbios reguliarios dažnesnės patikros, profilaktinės operacijos (mastektomija ar salpingo-ovarektomija), medikamentinė prevencija ir sveikas gyvenimo būdas. Individualiai parinktos priemonės gali reikšmingai sumažinti krūties ir kiaušidžių vėžio riziką.

#### 4. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, ir kt. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 m. birželio 20 d.;317(23):2402–16.
2. BRCA Gene Changes: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI. 2024. Adresas: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, ir kt. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 m.;71(3):209–49.
4. Zamwar UM, Anjankar AP. Aetiology, Epidemiology, Histopathology, Classification, Detailed Evaluation, and Treatment of Ovarian Cancer. *Cureus*. 2022 m. spalio 21 d.;14(10):e30561.
5. European Cancer Information System. Adresas: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,2\\$3-29\\$6-0,85\\$5-2022,2022\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0\\_8-3\\$X0\\_19-AE27\\$X0\\_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1\\_8-3\\$X1\\_19-AE27\\$X1\\_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2\\_8-3\\$X2\\_19-AE27\\$X2\\_20-No\\$CEstRelative\\$X3\\_8-3\\$X3\\_9-AE27\\$X3\\_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4\\_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-29$6-0,85$5-2022,2022$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27)
6. Vincerževskienė I. Vėžys Lietuvoje 2017 metais. Nacionalinis vėžio institutas Vėžio registras. 2017 m.;
7. Jimenez-Sainz J, Jensen RB. Imprecise Medicine: BRCA2 Variants of Uncertain Significance (VUS), the Challenges and Benefits to Integrate a Functional Assay Workflow with Clinical Decision Rules. *Genes*. 2021 m. gegužės;12(5):780.
8. Tennen RI, Laskey SB, Koelsch BL, McIntyre MH, Tung JY. Identifying Ashkenazi Jewish BRCA1/2 founder variants in individuals who do not self-report Jewish ancestry. *Sci Rep*. 2020 m. gegužės 6 d.;10(1):7669.
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2021 m. lapkričio;28(6):1167–80.
10. Jurgita Gedminaitė. KRŪTIES VĖŽIU SERGANČIŲ MOTERŲ BRCA1, BRCA2, CHEK2 IR NBS1 GENŲ MUTACIJŲ TYRIMAS IR JŲ RYŠIO SU KITAIŠ PROGNOZINIAIS VEIKSNIAIS PAIEŠKA. Daktaro disertacija Biomedicinos mokslai, medicina (06B).
11. Nagy P, Papp J, Grolmusz VK, Bozsik A, Pócza T, Oláh E, ir kt. Comprehensive Clinical Genetics, Molecular and Pathological Evaluation Efficiently Assist Diagnostics and Therapy Selection in Breast Cancer Patients with Hereditary Genetic Background. *Int J Mol Sci*. 2024 m. sausio;25(23):12546.
12. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020 m. vasario;6(2):98–110.
13. Silwal-Pandit L, Langerød A, Børresen-Dale AL. TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 m. sausio;7(1):a026252.
14. STK11 gene. Associated Syndrome Name: Peutz-Jeghers syndrome (PJS). Myriad Genetics; 2024.
15. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, ir kt. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020 m. kovo;38(7):674–85.



16. PHOSPHATASE AND TENSIN HOMOLOG; PTEN [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.omim.org/entry/601728?search=pten&highlight=pten>
17. CADHERIN 1; CDH1. Adresas: <https://www.omim.org/entry/192090?search=cdh1&highlight=cdh1>
18. MARK BARAKAT. PAŽENGUSIOS STADIJOS KIAUŠIDŽIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ PACIENČIŲ GENETINIŲ IR KLINIKINIŲ VEIKSNIŲ ANALIZĖ. Baigiamasis magistro darbas. 2024.
19. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, ir kt. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2018 m.;23(4):862–6.
20. KRŪTIES PIKTYBINIS NAVIKAS.pdf. Adresas: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Asmens\\_sveikatos\\_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/KR%C5%AATIES%20PIKTYBINIS%20NAVIKAS.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/KR%C5%AATIES%20PIKTYBINIS%20NAVIKAS.pdf)
21. V-729 Dėl Krūties piktybinio naviko ankstyvosios diagnostikos programos organizavimo, vykdymo ir kokybės.... Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.262882/asr>
22. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Buys SS, Cheng HH, ir kt. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. Risk Assess. 2024 m.;
23. Hassan RM, Almalki YE, Basha MAA, Alduraibi SK, Aboualkheir M, Almushayti ZA, ir kt. The Impact of Adding Digital Breast Tomosynthesis to BI-RADS Categorization of Mammographically Equivocal Breast Lesions. Diagnostics. 2023 m. balandžio 15 d.;13(8):1423.
24. Sood R, Rositch AF, Shakoore D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, ir kt. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Glob Oncol. 2019 m. rugpjūčio 27 d.;5:JGO.19.00127.
25. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors. 2017 m. liepos;17(7):1572.
26. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, ir kt. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 m. rugpjūčio 1 d.;30(8):1194–220.
27. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. Ann Lab Med. 2020 m. kovo;40(2):114–21.
28. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Front Oncol. 2020 m. rugsėjo 29 d.;10. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.531790/full>
29. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer - ScienceDirect. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842806000163?via%3Dihub>
30. Ostapenko V. et al. Krūties vėžys: moksliniai ir klinikiniai aspektai //Mokslinė mokomoji monografija. Vilnius: Nacionalinis vėžio institutas. – 2016.
31. Sibby M, Krishnamurthy B, Banu N, Srinivasan S. BRCA1 and Ki-67 in breast cancer: A review. Indian J Pathol Oncol. 8(1):5–9.
32. asbrs-rg-axillary-lymph-node-dissection.pdf. Adresas: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/asbrs-rg-axillary-lymph-node-dissection.pdf>
33. Claudine Isaacs, MDBeth N Peshkin, MS, CGC. Cancer risks in BRCA1/2 carriers. 2024. Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-risks-in-brca1-2-carriers?csi=e736f18c-78a7-4f99-b6e5-f87bec9a6ba1&source=contentShare>
34. Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer Fact Sheet - NCI. 2024. Adresas: <https://www.cancer.gov/types/breast/risk-reducing-surgery-fact-sheet>

35. V-713 Dėl Krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo pa.... Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.404283>
36. Alphonse Taghian, MD, PhD, FASTRO Sofia D Merajver, MD, PhD. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. 2024. Adresas: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20management&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H8580118](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20management&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H8580118)
37. Bou-Dargham MJ, Draughon S, Cantrell V, Khamis ZI, Sang QXA. Advancements in Human Breast Cancer Targeted Therapy and Immunotherapy. *J Cancer*. 2021 m. spalio 11 d.;12(23):6949–63.
38. Dixon-Douglas J, Loibl S, Denkert C, Telli M, Loi S. Integrating Immunotherapy Into the Treatment Landscape for Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 m. birželio;(42):47–59.
39. Li PC, Zhu YF, Cao WM, Li B. ER-positive and BRCA2-mutated breast cancer: a literature review. *Eur J Med Res*. 2024 m. sausio 6 d.;29(1):30.
40. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 m.;112(4):413.
41. BRCA in Women | Bassett Center. Adresas: [https://www.basser.org/bcrabrca-women?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.basser.org/bcrabrca-women?utm_source=chatgpt.com)
42. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, ir kt. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline☆. *Ann Oncol*. 2023 m. sausio 1 d.;34(1):33–47.
43. Nelson HD, Fu R, Zakher B, McDonagh M, Pappas M, Stillman L. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546160/>
44. Cancer risks and management of BRCA1/2 carriers without cancer [Prieiga per internetą]. Adresas: [https://www.uptodate.com/contents/cancer-risks-and-management-of-brca1-2-carriers-without-cancer?search=screening%20with%20brca%20mutation&source=search\\_result&selectedTitle=10%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=10](https://www.uptodate.com/contents/cancer-risks-and-management-of-brca1-2-carriers-without-cancer?search=screening%20with%20brca%20mutation&source=search_result&selectedTitle=10%7E150&usage_type=default&display_rank=10)
45. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2020 m. gruodžio 11 d.;12(12):3730.
46. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, ir kt. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*. 2011 m. gruodžio;32(6):1087–95.
47. Andrew John Li, MD. Adnexal mass: Role of serum biomarkers in diagnosing epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. 2024. Adresas: [https://www.uptodate.com/contents/adnexal-mass-role-of-serum-biomarkers-in-diagnosing-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-or-peritoneum?sectionName=BIOMARKERS&search=he4%20cancer%20ovarian&topicRef=7563&anchor=H2990065&source=see\\_link#H2990065](https://www.uptodate.com/contents/adnexal-mass-role-of-serum-biomarkers-in-diagnosing-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-or-peritoneum?sectionName=BIOMARKERS&search=he4%20cancer%20ovarian&topicRef=7563&anchor=H2990065&source=see_link#H2990065)
48. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 m. gegužės 30 d.;8(57):97657–70.

49. Ilekis M. CHEMOTERAPIJOS MODIFIKACIJOS BEI JAUTRUMO PLATINAI ĮTAKA MOTERŲ, SERGANČIŲ KIAUŠIDŽIŲ VĖŽIU, IŠGYVENAMUMUI BEI LAIKUI IKI LIGOS RECIDYVAVIMO.
50. Ritu Salani, MD, MBACasey M Cosgrove, MD. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Surgical staging. 2024. Adresas: [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-surgical-staging?topicRef=121057&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-surgical-staging?topicRef=121057&source=see_link)
51. Kathleen M Moore, MD, Merry Jennifer Markham, MD, FACP, FASCO. Management of ovarian cancer associated with BRCA and other genetic mutations. 2024. Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-ovarian-cancer-associated-with-brca-and-other-genetic-mutations?source=bookmarks>
52. Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers*. 2018 m. gruodžio;10(12):487.
53. Union Register of medicinal products. Public Health - European Commission. Adresas: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>
54. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, ir kt. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2023 m. spalio 1 d.;34(10):833–48.
55. Nañez A, Stram DA, Powell CB, Garcia C. Breast cancer risk in BRCA mutation carriers after diagnosis of epithelial ovarian cancer is lower than in carriers without ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2021 m. gruodžio 4 d.;39:100899.
56. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, Arezzo F, Cazzato G, Damiani GR, ir kt. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci*. 2023 m. sausio;24(1):764.
57. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, ir kt. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 m. liepos;225(1):51.e1-51.e17.
58. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) > Fact Sheets > Yale Medicine. Adresas: <https://www.yalemedicine.org/conditions/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome-hboc>
59. Marmolejo DH, Wong MYZ, Bajalica-Lagercrantz S, Tischkowitz M, Balmaña J, Patócs AB, ir kt. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet*. 2021 m. gruodžio 1 d.;64(12):104350.
60. V-1458 Dėl Genetikos asmens sveikatos priežiūros paslaugų teikimo indikacijų ir šių paslaugų išlaidų apm.... Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493feca0952611e4b92e9028929aad91?jfwid=1a0w8m801a>
61. Talwar V, Rauthan A. BRCA mutations: Implications of genetic testing in ovarian cancer. *Indian J Cancer*. 2022 m. kovo;59(Suppl 1):S56.
62. Bruno E, Oliverio A, Paradiso A, Daniele A, Tommasi S, Terribile DA, ir kt. Lifestyle Characteristics in Women Carriers of BRCA Mutations: Results From an Italian Trial Cohort. *Clin Breast Cancer*. 2021 m. birželio 1 d.;21(3):e168–76.
63. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, ir kt. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2018 m.;142(11):2263–72.
64. Li H, Terry MB, Antoniou AC, Phillips KA, Kast K, Mooij TM, ir kt. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from The

- BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 m. vasario 5 d.;29(2):368–78.
65. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips KA, Dite GS, ir kt. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res.* 2020 m. sausio 3 d.;80(1):116–25.
  66. Rieder V, Salama M, Glöckner L, Muhr D, Berger A, Tea MK, ir kt. Effect of lifestyle and reproductive factors on the onset of breast cancer in female BRCA 1 and 2 mutation carriers. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 m.;4(2):172–7.
  67. Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer.* 2014 m. gruodžio;51(4):571.
  68. Mao X, Omeogu C, Karanth S, Joshi A, Meernik C, Wilson L, ir kt. Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023 m. liepos 10 d.;23(1):644.
  69. PathologyOutlines.com. Adresas: <https://www.pathologyoutlines.com/>
  70. Vara J, Pagliuca M, Springer S, Gonzalez de Canales J, Brotons I, Yalcich J, ir kt. O-RADS Classification for Ultrasound Assessment of Adnexal Masses: Agreement between IOTA Lexicon and ADNEX Model for Assigning Risk Group. *Diagnostics.* 2023 m. vasario 10 d.;13(4):673.
  71. Ovarian Cancer Staging: TNM and FIGO Classifications for Ovarian Cancer. 2021 m. rugsėjo 3 d.; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/2007140-overview>

## 5. PRIEDAI

1 priedas. BI-RADS skalė

Kategorija	Paaškinimas
BI-RADS 0	tyrimas neinformatyvus, reikia papildomų vaizdinimo priemonių
BI-RADS 1	neigiamas. Nėra įtartinų židinių, architektūrinių iškreipymų ar įtartinų kalcifikatų
BI-RADS 2	gerybiniai radiniai. Randama gerybinių darinių (rizika - dažniausiai 0%)
BI-RADS 3	tikėtina gerybiniai radiniai (rizika - iki 2%)
BI-RADS 4	įtartini dariniai. Radiologiškai tikėtinas piktybinis darinys. A. maža piktybiškumo rizika (>2% - ≤10%) B. vidutinė piktybiškumo rizika (>10% - ≤50%) C. didelė piktybiškumo rizika (>50% - ≤95%). Rekomenduojama audinių biopsija.
BI-RADS 5	labai tikėtina, kad piktybinis darinys (≥95%). Rekomenduojama audinių biopsija
BI-RADS 6	histologiškai patvirtintas piktybinis darinys. Rekomenduojamas gydymas

2 priedas. Histologinė krūties vėžio klasifikacija, PSO 2019 m. (69)

Krūties vėžio tipai ir potipiai:
<p>Epiteliniai navikai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invazinė krūties karcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infiltruojanti latakų karcinoma, onkocitinė karcinoma, daug lipidų turinti karcinoma, daug glikogeno turinti karcinoma, riebalinių liaukų karcinoma, lobulinė karcinoma, tubulinė karcinoma, kribriforminė karcinoma, gleivinė adenokarcinoma, gleivinė cistadenokarcinoma, invazinė krūties mikropapiliarinė karcinoma, metaplastinė karcinoma</li> </ul> </li> <li>• Reti ir seilių liaukų tipo navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sekretinė karcinoma, acinarinių ląstelių karcinoma, mukoepidermoidinė karcinoma, polimorfinė adenokarcinoma, adenoidinė cistinė karcinoma, aukštųjų ląstelių karcinoma su atvirkštiniu poliariškumu</li> </ul> </li> <li>• Neuroendokrininiai navikai</li> </ul>

- Neuroendokrininis navikas, neuroendokrininis navikas, neuroendokrininis navikas, neuroendokrininė karcinoma, neuroendokrininė karcinoma, smulkialąstelinė, neuroendokrininė karcinoma, stambiųjų ląstelių
- Epiteliniai mioepiteliniai navikai
  - Pleomorfinė adenoma, adenomioepitelioma, adenomioepitelioma su karcinoma, epitelinė mioepitelinė karcinoma
- Neinvazinė lobulinė neoplazija
  - Atipinė lobulinė hiperplazija, lobulinė karcinoma in situ, klasikinė lobulinė karcinoma in situ, floridinė lobulinė karcinoma in situ, pleomorfinė lobulinė karcinoma in situ
- Duktalinė karcinoma in situ (DCIS)
  - Duktalinė karcinoma, neinfiltuojanti, mažo branduolio laipsnio DCIS, vidutinio branduolio laipsnio DCIS, didelio branduolio laipsnio DCIS
- Gerybinės epitelio proliferacijos ir pirmtakai
  - Įprastinė latakų hiperplazija, koloninių ląstelių pakitimai, įskaitant plokščią epitelio atipiją, atipinė latakų hiperplazija, adenozė ir gerybiniai sklerozuojantys pakitimai, sklerozuojanti adenozė, apokrininė adenoma, mikroglandulinė adenozė, spindulinis randas / sudėtingas sklerozuojantis pažeidimas
- Papiliariniai navikai
  - Intraduktalinė papiloma, duktalinė karcinoma in situ, papilinė, kapsulinė papilinė karcinoma, kapsulinė papilinė karcinoma su invazija, solidinė papilinė karcinoma in situ, solidinė papilinė karcinoma su invazija, intraduktalinė papilinė adenokarcinoma su invazija
- Adenomos
  - Tubulinė adenoma, laktuojanti adenoma, kanalinė adenoma

#### Mezenchiminiai navikai

- Kraujagysliniai navikai
  - Hemangioma, (perilobulinė, veninė, kaverninė, kapiliarinė hemangioma), angiomatozė, atipinis kraujagyslių pažeidimas, angiosarkoma
- Fibroblastiniai ir miofibroblastiniai navikai
  - Mazginis fascitas, miofibroblastoma, desmoidinio tipo fibromatozė, uždegiminis miofibroblastinis navikas
- Periferinių nervų apvalkalų navikai
  - Švanoma, neurofibroma, granuliarinių ląstelių navikas.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lygiųjų raumenų navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leiomyoma, (odos leiomioma, speneli ir areolės leiomioma)</li> <li>○ Leiomiosarkoma,</li> </ul> </li> <li>• Adipocitiniai navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lipoma, angiolipoma, liposarkoma,</li> </ul> </li> <li>• Kiti mezenchiminiai navikai ir į naviką panašios būklės <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pseudoangiomatozinė stromos hiperplazija</li> </ul> </li> </ul>
<p>Fibroepiteliniai navikai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroadenoma,</li> <li>• Filodų navikas,</li> <li>• Hamartoma</li> </ul>
<p>Spenelio navikai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spenelio adenoma,</li> <li>• Siringoma,</li> <li>• Spenelio Pageto liga</li> </ul>
<p>Piktybinė limfoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuzinė stambiujų B ląstelių limfoma,</li> <li>• Burkito limfoma, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Endeminė Burkito limfoma, sporadinė Burkito limfoma, su imunodeficitu susijusi Burkito limfoma</li> </ul> </li> <li>• Su krūties implantais susijusi anaplastinė stambiujų ląstelių limfoma</li> <li>• Su gleivine susijusi limfoidinio audinio limfoma</li> <li>• Folikulinė limfoma</li> </ul>
<p>Metastaziniai navikai</p>
<p>Vyrų krūties navikai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginekomastija</li> <li>• Karcinoma (invazinė karcinoma, karcinoma in situ)</li> </ul>

3 priedas. Krūtų vėžio TNM klasifikacija

<p>T- pirminis navikas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tx: pirminio naviko neįmanoma įvertinti;</li> <li>• T0: pirminio naviko nėra;</li> </ul>
---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis carcinoma in situ: intraduktalinė karcinoma ar lobulinė karcinoma in situ, ar spenelio Pageto liga nesant naviko;</li> <li>• T1: navikas <math>\leq 2</math> cm;</li> <li>• T2: navikas nuo 2 iki 5 cm;</li> <li>• T3: navikas didesnis kaip 5 cm;</li> <li>• T4: bet kokio dydžio navikas, išplitęs į krūtinės sieną ar odą</li> </ul>
<p><b>N-</b> metastazės sritiniuose limfmazgiuose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nx: metastazių sritiniuose limfmazgiuose neįmanoma įvertinti;</li> <li>• N0: metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra;</li> <li>• N1: yra paslankių metastazių ipsilateraliniuose pažasties limfmazgyje (-iuose);</li> <li>• N2: yra metastazių ipsilateraliniuose pažasties limfmazgiuose, suaugusių tarpusavyje ir su kitomis struktūromis;</li> <li>• N3: metastazės ipsilateraliuose vidiniuose krūties, pažasties ir/ar viršraktikauliniuose limfmazgiuose</li> </ul>
<p><b>M-</b> tolimosios metastazės:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MX: tolimųjų metastazių neįmanoma įvertinti;</li> <li>• M0: tolimųjų metastazių nėra;</li> <li>• M1: yra tolimų metastazių.</li> </ul>

#### 4 priedas. Navikų diferenciacijos laipsniai

G:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GX naviko diferenciacijos laipsnio įvertinti neįmanoma;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 gerai diferencijuotas navikas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• G2 vidutiniškai diferencijuotas navikas;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• G3 blogai diferencijuotas navikas.</li> </ul>

#### 5 priedas. O-RADS skalė (70)

Kategorija	Paaiškinimas
------------	--------------



O-RADS 1	folikulas (t. y. paprasta cista) ir geltonkūnis, kurio dydis $\leq 3$ cm
O-RADS 2	beveik neabejotinai gerybinis darinys (piktybiškumo rizika $< 1$ %) - į šią grupę įeina tipinės hemoraginės, dermoidinės cistos ir endometriomos ( $< 10$ cm), taip pat paprastos paraovarinės, tipinės peritoninės inkluzyvinės cistos ir tipinės hidrosalpingos (bet kokio dydžio)
O-RADS 3	mažos rizikos (piktybiškumo rizika nuo 1 iki $<10$ %). Tikėtina gerybinių darinių vaizdas (pvz., endometrioma, brandi teratoma, paprasta cista, hidrosalpingas, paraovarinė cista, ir kt.)
O-RADS 4	vidutinės rizikos (piktybiškumo rizika nuo 10 iki $<50$ %). Dariniai, kurie neatitinka O-RADS 1-3 kategorijas ir turi 1 ar 2 piktybiškumo požymius *
O-RADS 5	didelė rizika (piktybiškumo rizika $\geq 50$ %). Dariniai, turintys 3 ir daugiau piktybiškumo požymių

\* Piktybiškumo požymiai: netaisyklingas solidinis auglys, ascitas, stebimos mažiausiai 4 išaugos, netaisyklingas daugiakamerinis solidinis auglys  $>1$  cm, gausi kraujotaka.

#### 6 priedas. Kiaušidžių vėžio stadijos pagal TNM ir FIGO klasifikacijas (71)

FIGO	TNM	
	Tx	Pirminis navikas nevertinamas
	T0	Naviko požymių nėra
I	T1	Navikas vienoje ar abiejose kiaušidėse
II	T2	Navikas apima vieną arba abi kiaušides, išplitęs į dubenį
III	T3	Navikas apima vieną arba abi kiaušides, su mikroskopiškai patvirtintomis pilvaplėvės metastazėmis už dubens ribų ir/ar retroperitoninių limfmazgių pažeidimu
	NX	Regioniniai limfmazgiai nevertinami
	N0	Limfmazgiuose metastazių nėra
IIIA1	N1	Teigiami retroperitoniniai limfmazgiai

	M0	Tolimųjų metastazių nėra
IV	M1	Tolimosios metastazės, įskaitant citologiškai patvirtintos piktybinės ląstelės pleuros skystyje; kepenų ar blužnies parenchimos pažeidimas; ekstraabdominalinių organų, įskaitant kirkšnies limfmazgius, pažeidimas; transmuralinis žarnyno pažeidimas

#### 7 priedas. PSO 2020 kiaušidžių vėžio histologinė klasifikacija

Kiaušidžių navikų tipai ir potipiai:
<p>Epiteliniai navikai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seroziniai navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistadenoma, adenofibroma, paviršinė papiloma, pasienis navikas, žemo ir aukšto laipsnio karcinomos</li> </ul> </li> <li>• gleiviniai navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistadenoma, adenofibroma, pasienis navikas, karcinoma</li> </ul> </li> <li>• endometriodiniai navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistadenoma, adenofibroma, pasienis navikas, karcinoma</li> </ul> </li> <li>• šviesiųjų ląstelių navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistadenoma, adenofibroma, pasienis navikas, karcinoma</li> </ul> </li> <li>• seromucinoziniai navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistadenoma, adenofibroma, pasienis navikas</li> </ul> </li> <li>• Brennerio navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pasienis navikas, piktibinis navikas</li> </ul> </li> <li>• Kitos karcinomos <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Į mezonefriką panaši adenokarcinoma, nediferencijuota ir dediferencijuota karcinoma, karcinosarkoma, mišri karcinoma</li> </ul> </li> </ul>
<p>Mezenchiminiai navikai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometriodo stromos sarkomą <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Žemo ir aukšto laipsnio</li> </ul> </li> <li>• Lygiųjų raumenų navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leiomioma, leiomiosarkoma</li> </ul> </li> <li>• Kiaušidžių miksoma</li> </ul>

Mišri epiteliniai ir mezenchiminiai navikai:

- Adenosarkomos

Lytinių ląstelių stromos navikai:

- Grynieji stromos navikai
  - Fibroma, tekoma, sklerozuojantis navikas, mikrocistinis navikas, Signeto žiedo navikas, Leydigo ląstelių navikas, steroidinių ląstelių navikas, fobrosarkoma
- Grynieji lytinių ląstelių navikai
  - Suaugusių granuliozės ląstelių navikas, jaunatvinių granuliozės ląstelių navikas, Sertolio ląstelių navikas, lytinių ląstelių navikas su žiediniais kanalėliais
- Mišrūs lytinių ląstelių navikai
  - Sertolio ir Leydingo ląstelių navikas, lytinių ląstelių stromos navikas ir gynandroblastoma

Įvairūs navikai:

- Rete cistadenoma/adenoma
- Wolfo navikas
- Solidinis pseudopapilinis navikas
- Smulkialąstelinė kiaušidžių karcinoma
- Vilmsio navikas

Gemalinių ląstelių navikai:

- Gerybinė teratoma
- Nesubrendusi teratoma
- Disgerminoma
- Trynio maišo navikas
- Embrioninė karcinoma
- Choriokarcinoma
- Mišriųjų ląstelių navikas
- Monoderminė teratoma ir somatinio tipo navikai (iš dermoidinės cistos)
- Gemalinių ląstelių lytinių ląstelių stromos navikai- gonadoblastoma

Į naviką panašūs pakitimai:

- Folikulinė cista
- Corpus luteum cista
- Didelė pavienė liuteinizuotą folikulinė cista

- Hyperreactio luteinalis
- Nėščiujų liuteoma
- Stromalinė hiperplazija ir hipertekozė
- Fibromatozė ir masyvi edema
- Leydigo ląstelių hiperplazija