

PÄRILIKU RINNA- JA MUNASARJAVÄHIGA PATSIENTIDE GENEETILISE KONSULTEERIMISE JA JÄLGIMISE JUHEND

Tiiu-Liis Tigane¹, Piret Laidre², Kairit Joost⁶ Neeme Tõnisson^{2,3}, Valdur Mikita⁴, Katrin Õunap^{2,5} Riina Zordania⁶

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogiakeskus, ² SA TÜK ühendlabori geneetikakeskus, ³TÜ molekulaar ja rakubioloogia instituut, ⁴Asper Biotech, ⁵TÜ Lastekliinik, ⁶ Tallinna Lastehaigla

SISSEJUHATUS

Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja. Eestis registreeritakse igal aastal kokku umbes 600 uut rinnavähi juhtu. Neist ligi kolmandik on kaugelearenenud staadiumis. Nii nagu enamikus maailma riikides näitab ka rinnavähki haigestumine Eestis paraku kasvutendentsi. Eesti Vähiregistri andmetel on Eestis viimaste kümnendite jooksul rinnavähi esinemissagedus ligikaudu 30% võrra tõusnud.

Rinna- ja munasarjavähi ravi efektiivsuse seisukohalt on kõige olulisemaks teguriks haiguse varajane diagnoosimine ja riskifaktorite väljaselgitamine. Päriliku rinna- ja munasarjavähi riski korral on oluline patsienti rangelt jälgida, selgitada võimalikke haigusriske ning tutvustada patsiendile olemasolevaid diagnoosimise- ja ravivõimalusi. Kuna pärilik rinna- ja munasarjavähk on kliinilises mõttes vägagi komplitseeritud multidistsiplinaarne probleem, mis eeldab tihedat koostööd erinevate erialade spetsialistide vahel, siis on paljudes riikides erinevate erialaorganisatsioonide koostööna vastu võetud kõrgeenenud perekondliku rinna- ja munasarjavähi riskiga patsiendi käsitlemise juhised. On leitud, et haiguse varajase avastamise ja hilisema ravi seisukohalt on spetsialistide (onkoloogid, meditsiinigeneetikud jt) ja esmatasandi meditsiini omavaheline koostöö patsiendi jaoks kriitilise tähtsusega. Maailmas enim tuntust leidnud päriliku rinna- ja munasarjavähi riskiga patsientide käsitusjuhised on vastu võetud Inglismaal ja Ameerika Ühendriikides. Nende alusel on vastavad käsitusjuhised välja töötatud ka paljudes teistes riikides.

Eestis puudub siiani päriliku rinna- ja munasarjavähi riskiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend. Käesolev dokument on mõeldud seda lünka täitma.

PÄRILIKU RINNA- JA MUNASARJAVÄHI GENEETILINE TAUST

Kirjanduse andmetel 5-10% rinnavähist ja 10% munasarjavähist arvatakse tekkivat pärilikult edasikanduvate mutatsioonide tõttu vastavates geenides. Rinna- ja munasarjavähi tekkega seostatakse mutatsioone *BRCA1*, *BRCA2*, harvem *CHEK2* ja *TP53* geenides.

Esimesena identifitseeriti 1990 aastal *BRCA1* geen, milles on tänaseks leitud üle 800 erineva mutatsiooni. *BRCA2* geen on kirjeldatud samuti üle 800 mutatsiooni.(7)

Mutatsioonidest vaid osa on korduvad mitteseotud perekondades/erinevates populatsioonides. Korduvaid mutatsioone on kirjeldatud erinevates Euroopa maades ja Põhja-Ameerikas. Kolm kõige tavalisemat mutatsiooni on *BRCA1* geenis 185delAG ja 5382insC ning *BRCA2* geenis 6174delT, mis on sageli seotud päriliku rinnavähi esinemisega Ida-Euroopa päritoluga juutidel. Kõik *BRCA1* ja *BRCA2* geenimutatsioonid päranduvad edasi autosoom-dominantselt,

seega on perekondliku geenimutatsiooni olemasolul selle edasikandumise risk järglastele 50%. Lapsed võivad pärida mutantse geeni nii ema- kui isaliini pidi.

Esimene uuring päriliku rinna- ja munasarjavähi geneetiliste põhjuste väljaselgitamiseks tehti Eestis 1997. aastal(8). Viimastel aastatel on välja töötatud uued geenitestid, mida rakendatakse erinevalt sõltuvalt konkreetse patsiendi anamneesist. Võimalik on mutatsioonanalüüs kokku 88 *BRCA1* ja *BRCA2* mutatsiooni kindlakstegemiseks ning *BRCA1* ja *BRCA2* geenide sekveneerimine.

RINNA- JA MUNASARJAVÄHKI HAIGESTUMISE RISK

Euroopa Liidus on üldpopulatsioonis risk haigestuda elu jooksul rinnavähki keskmiselt 10%. Mõõdukaks riski tõusuks loetakse rinnavähki haigestumise tõenäosust 17-30% ja kõrgeks riskiks rinnavähki haigestumise tõenäosust üle 30%. Munasarjavähki haigestumise risk üldpopulatsioonis on umbes 1,5%.

BRCA1 mutatsiooni kandjal on aga 70ndaks eluaastaks risk haigestuda rinnavähki 45-85% ja munasarjavähki 16-63%. Teise rinna haigestumise risk mutatsiooni kandjal on 25-40%.

BRCA2 mutatsiooni kandluse korral on need arvud pisut väiksemad: rinnavähki haigestumise risk on 26-84%, munasarjavähi risk vastavalt 10-27%. Selle geeni mutatsiooniga seostatakse ka meeste rinnavähki, risk haigestuda elu jooksul on 6%.

Eriti kõrge risk haigestuda rinna- ja munasarjavähki on Ida-Euroopa päritoluga juudi rahvusest naistel, kuna selles populatsioonis on teada *BRCA1* geenis kolme spetsiifilise mutatsiooni sage esinemine.

Li-Fraumeni sündroomi seostatakse mutatsioonidega *TP53* ja *CHEK2* geenides. Kui rinnavähk tekib väga noores eas, tuleb mõelda sellele sündroomile. Sündroomi puhul esinevate tuumorite spekter on lai: lisaks eriti varajasele rinnavähile luu- ja pehmete kudede sarkoom, äge leukeemia, melanoom jt.

PEREKONDLIKU VÄHIRISKI VÄLJASELGITAMINE

Tegemist võib olla päriliku vähiga kui:

1. Perekonnas on esinenud kas ema- või isapoolses suguvõsas rinna- või munasarjavähki kolmel või enamal indiviidil.
2. Perekonnas on esinenud kas ema- või isapoolses suguvõsas rinna ja munasarjavähki, samuti rinna- ja munasarjavähk samal indiviidil (siia arvatakse ka munajuha- ja primaarne peritoneaalkartsinoom). Munasarjavähk on kõrgema päriliku riski näitaja ja asetab enamiku naise kõrge riski kategooriasse.
3. Rinnavähk noores eas: patsient on haiguse diagnoosimisel noorem kui 50-aastane (nooreks eaks peetakse rinnavähi algust enne menopausi).
4. Pereliikmel on leitud rinna/munasarjavähi teket soodustav geenimutatsioon
5. Perekonnas on olnud vähemalt ühel lähisugulasel rinnavähk diagnoositud alla 50 -aastaselt.
6. Pereliikmel on olnud rinnavähk mõlemas rinnas või mitu selgelt eraldi tuumorit samas rinnas .
7. Meeste rinnavähk perekonnas.
8. Rinna- või munasarjavähk Ida-Euroopa päritolu juudi rahvusest perekonnas. Juudi päritoluga naistel on 5-10 korda suurem tõenäosus kanda *BRCA1* või *BRCA2* geenis mutatsiooni kui mitte-juudi päritolu naistel.

GENEETILINE KONSULTATSIOON RINNA- JA MUNASARJAVÄHI KORRAL

Geneetilise konsultatsiooni eesmärk on välja selgitada kõrge riskiga individid/perekonnad, sest ravitaktika ja mutatsiooni kandvate tervete pereliikmete jälgimistaktika on väga erinev üldpopulatsioonist.

Risk suureneb haaratud pereliikmete arvu suurenemisega, suguluslähedusega (haiguse esinemine lähisugulastel annab kõrgema riski) ja vanusega, mil haigus sugulasel diagnoositi – mida nooremalt haigestutakse, seda kõrgem on risk ja seda tõenäolisem on, et tegemist võib olla päriliku mutatsiooniga perekonnas. Silmas tuleb pidada, et mutatsioon võib üle kanduda nii isa- kui emaliini pidi.

Uuritav patsient suunatakse geneetiku juurde, kus toimub nõustamine, perekonna vähijuhtude detailne väljaselgitamine ja geenitest, mis tehakse näidustuse olemasolul. Uuringute tulemusena määratakse riskiaste ning selle alusel täpsustub edasine patsiendi jälgimistaktika ning patsiendile antakse põhjalikud selgitused tema haiguse päriliku tausta kohta. Konsultatsiooni otsus koos soovitustega vormistatakse kirjalikult patsiendile ja tema raviarstile.

Riski arvutamiseks on kaasajal enam soovitatud BOADICEA ja Tyrer-Cuzick mudel, mis arvestavad perekondlikke ja geneetilisi riskifaktoreid. Nende abil saab leida *BRCA1* ja *BRCA2* mutatsioonide esinemise tõenäosust ja hinnata rinna- ja munasarjavähki haigestumise riski.

Väga tähtis on perekonna anamnees, sest test võib osutuda negatiivseks mitmel põhjusel: testimise viga – valenegatiivne; on mutatsioon mida veel ei tunta; mutatsiooni tõesti ei ole. Seetõttu, kui perekonna anamnees on koormatud, loetakse sõltumata testi tulemusest risk vastavalt keskmiseks või kõrgeks.

PEREKONDLIKU RINNA- JA MUNASARJAVÄHI SÜNDROOMIGA PATSIENTIDE JA NENDE PERELIIKMETE RAVI JA JÄLGIMISTAKTIKA

Kui tegemist on kõrgenenud vähiriskiga perekonnaga, suunatakse patsient geneetiku konsultatsioonile, kes määrab riski astme ja annab edasised soovitused.

Munasarjavähk

BRCA1 ja *BRCA2* mutatsiooni loetakse kõrge riskiga munasarjavähi tekkeks ning seetõttu on mutatsiooni kandjail näidustatud bilateraalne ooforektoomia peale rinnavähi ravi, samuti seni tervetel naistel, kel perekond juba loodud. Põhjuseks on, et jälgimine munasarjavähi suhtes (bimanuaalne läbivaatus, vaginaalne ultraheli, seerum CA 125) on vähetulemuslik ning umbes 70% patsientidest on munasarjavähi diagnoosimisel III või IV staadiumis.

Kui operatsioon ei ole näidustatud, peaks jälgimine algama 35. eluaastast või 5-10 aastat enne varaseimat haigestumise iga antud perekonnas. Näidustatud on transvaginaalne ultraheli + CA-125 kaks korda aastas.

Siinkohal on vaja rõhutada, et bilateraalne ooforektoomia ei elimineeri täiel määral abdominaalse kartsinooma (mis histoloogiliselt meenutab ovariaalset kartsinoomi) riski. See on tõenäoliselt tingitud faktist, et nii peritoneumil kui munasarjade epiteelil on sama embrüonaalne alge. Seega on kogu peritoneum ohustatud maliigsest degeneratsioonist.

Riski vähendavad operatsioonid on näidustatud vaid naistele kõrge riskiga perekondadest ja vajavad multidistsiplinaarse konsiiliumi otsust.

Rinnavähk

- 1. Mõõdukas risk:** - Eluaegne risk haigestuda mõõdukalt tõusnud: 17-30%
- Madal risk *BRCA1* ja *BRCA2* mutatsiooni või teiste vähisündroomide esinemiseks

Jälgimine:

1. Rindade enesevaatlus kord kuus alates 20. eluaastast
2. Arstlik rindade vaatlus 1-2 korda aastas alates 25. eluaastast
3. Mammograafia kord aastas alates 40. eluaastast või 5-10 aastat varem kõige varasemast vähijuhtumist perekonnas
4. Kaaluda kemopreventsiooni võimalust
5. Tervislik elustiil

- 2. Kõrge risk:** - Eluaegne risk haigestuda oluliselt tõusnud: üle 30%
- Kõrge risk *BRCA1* ja *BRCA2* mutatsiooni või teiste vähisündroomide esinemiseks

Jälgimine:

1. Rindade enesevaatlus kord kuus alates 18.
2. Rindade arstlik vaatlus kaks korda aastas alates 25. eluaastast
3. Sonograafia kord aastas alates 30. eluaastast või 5-10 aastat varem kõige varasemast vähijuhtumist perekonnas
4. MRI kord aastas alates 25. eluaastast
5. Kemopreventsioon
6. Tervislik eluviis
7. Profülaktilise ooforektoomia/mastektoomia kaalumise eriti koormatud pereanamneesi korral.

Kõrge riski kategooriasse kuuluvatel naistel on peale rinnavähi ravi näidustatud ka profülaktiline ooforektoomia.

Tuleb silmas pidada, et ka juba ravitud geenimutatsiooni kandvad rinna/munasarja-vähipatsiendid peavad jääma onkoloogi jälgimise alla elu lõpuni.

3. Meeste geneetiline konsulteerimine

Näidustused

1. Koormatud pereanamnees (rinna ja/või munasarjavähi esinemine mitmel pereliikmel)
2. Perekonnas leitud *BRCA1* või *BRCA2* geenis mutatsioonid
3. Mehel diagnoositud rinnavähk

Jälgimine:

- Rindade enesevaatlus
- Kliiniline rindade vaatlus kaks korda aastas
- Baasmammograafia, millele järgneb iga-aastane mammograafiline skriining günekomastia või parenhümaal/glandulaarse tihenemisega meestel
- Eesnäärme vähi skriining: PSA veres alates 40. eluaastast ja rektaalne sonograafia kord aastas alates 45. eluaastast
- Üle 50 aastastel mammograafia ja/või MRT 1 kord aastas

PATSIENTIDE GENEETILISE KONSULTEERIMISE VÕIMALUSED EESTIS

Patsiente on võimalik suunata geneetiku konsultatsioonile ja kõrgenenud vähiriskiga perekondade nõustamisele:

1. Kesklinna Lastepolikliinik, Tallinna Lastehaigla SA (Dr. Riina Žordania, Dr. Elvira Kurvinen), Ravi 27, Tallinn, kabinet 345, registreerimine telefonil 620 7331

2. SA Tallinna Lastehaigla geneetikateenistus (Dr. Kairit Joost), Tervise 28, Tallinn, registreerimine telefonil 697 7200
3. SA TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus (Dr. Piret Laidre, Dr. Katrin Õunap), Oru tn. 3 (alates 2009 a. Puusepa 2), Tartu, registreerimine telefonil 742 8846, 744 1366
4. SA TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogiakliinik (Prof. Hele Everaus), registreerimine telefonil 731 9100

KIRJANDUS

1. Peshkin BN, et al. Genetic Counseling in Breast Cancer. Amsterdam; 2007.
2. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer, European Journal of Cancer 40 (2004)
3. Genetic counseling in breast and colorectal cancer P.A.Daly, Annals of Oncology 16 (2005)
4. Familial breast cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 41 (October 2006)
5. CANCER. Principles & Practice of Oncology, 7th Edition
6. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C, Maher ER. A Practical Guide to Human Cancer Genetics. Cambridge; 2007.
7. Petrucelli N, Daly MB, Bars Culver JO, Feldman, GI BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer, Gene Reviews, NCBI Bookshelf, last update june 2007; www.ncbi.nlm.nih.gov
8. K. Kaasik Pärilik Rinna- ja munasarjavähk-Eesti perekondade valik ja mutatsioonanalüüs BRCA1 ja BRCA2 geenides. Magistritöö Tartu 1999