

# Pärilik vähk: diagnoos kinnitatud 23 aastat hiljem

Piret Laidre<sup>1</sup>, Jaan Soplemann<sup>2,3</sup>

Eesti Arst 2016; 95(9):610–613

Saabunud toimetusse: 25.02.2016  
Avaldamiseks vastu võetud: 21.03.2016  
Avaldatud internetis: 27.10.2016

<sup>1</sup> Tü Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus,  
<sup>2</sup> Tü Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,  
<sup>3</sup> Tü kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor: Piret Laidre  
piret.laidre@kliinikum.ee

Võtmesõnad: Lynch'i sündroom, pärilik mittepolüpoosne jämesoolevähk

1992. aasta juunikuu Eesti Arsti rubriigis „Kogemuste vahetamine ja kasuistika“ ilmus Evi Hindi ja Maret Purde artikkel „Pärilik vähk: sugupuu uurimus“. Artiklis toodi päriliku vähi näidetena kahe suguvõsa lugu: ühes perekonnas esines mitmetel lähisugulastel erinevaid pahaloolumulisi kasvajaid, eelkõige jämesoolevähki, ning teises perekonnas rinna- ja maovähki. Kirjutis lõppes soovitusel, et lisaks tervete pereliikmete profülaktilisele uurimisele oleks „tulevikus ka geenianalüüs hädavajalik“ (1).

2015. aasta septembris tuli Tü Kliinikumi geneetikakeskusesse arsti vastuvõtule 48aastane meespatsient, kaasas eelmainitud artikli koopia (vt foto 1). Patsient oli põdenud 39 ja 41 aasta vanuses jämesoolevähki ning talle oli tehtud jämesoole osaline resektsioon. Kliinilise pildi ja pereanamneesi alusel oli diagnoositud Lynch'i sündroomi ehk pärilikku mittepolüpooset jämesoolevähki, kuid geniuringuid ei olnud pereliikmetele seni tehtud. Aastatetaguses Eesti Arstis oli kirjeldatud tema isapoolset suguvõsa. Patsiendi sooviks oli teha geniuringud, et leida üles perekonnas esinevate vähkkasvajate põhjus.

## AJALOOST

Päriliku jämesoolevähi uurimisele pani aluse Michigani Ülikooli patoloog Aldred S. Warthin, kes kirjeldas 1913. aastal perekonda, mille mitmed liikmed olid haigestunud jämesoolevähki. 1966. aastal avaldati Henry T. Lynch'i ja kaasautorite artikkel veel

kahe sarnase perekonna kohta. Analüüsid neid kolme perekonda, toodi välja päriliku jämesoolevähi põhijooned: autosoom-dominantselt päranduvad pahaloolumulised kasvajakasvaja, jämesoolevähi teke noores eas (haigestumise keskmine vanus 45 aastat), kasvajakasvaja sagedasem paiknemine üleenevas käärsooles ning mitmete jämesooleväliste kasvajakasvaja, eelkõige endomeetriumi vähi sagedam esinemine perekonnas (2). Järgneval aastakümnel kirjeldati seda probleemi sageli terminiga „cancer family syndrome“. Hiljem hakati kasutama mõisteid „pärilik mittepolüpoosne jämesoolevähk“ (ingl *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) ja „Lynch'i sündroom“. Termin „Lynch'i sündroom“ on praegu eelistatud, kuna maligne protsessi eellaseks on ka päriliku jämesoolevähi korral tavaliselt adenomatoosne polüüp ning lisaks jämesoolevähile esineb sageli ka teiste elundite pahaloolumulisi kasvajaid.

1990. aastatel töötati välja mitmeid diagnostilisi juhendeid nagu *Amsterdam I Criteria* (1991), *Bethesda Guidelines* (1997) ja *Amsterdam II Criteria* (1999), mis olid mõeldud Lynch'i sündroomi kliiniliseks diagnoosimiseks ja jämesoolevähiga patsientide hulga päriliku kasvajakasvaja isikute leidmise hõlbustamiseks (2). Ajal, mil geniteste tegemine ei olnud veel võimalik, põhines



Foto 1. Lehekülj 1992. aasta Eesti Arstist.

Lynchi sündroomi diagnoos perekondlikul anamneesil, mis pidi vastama Amsterdami kriteeriumitele.

Amsterdami II kriteeriumid on sõnas-  
tatud järgmiselt: vähemalt kolmel sugulasel  
on diagnoositud Lynchi sündroomi korral  
esinevad pahaloomulised kasvaja-  
d (jämesoole-, endomeetriumi-, mao-, munasarja-,  
kusejuha-, neeruvaagna-, aju-, peensoole-,  
rasunäärme- või hepatobiliaarsüsteemivähk)  
ning need isikud on

- 1) üksteisele 1. astme sugulased,
- 2) vähemalt kahe järjestikuse põlvkonna liikmed,
- 3) neist vähemalt ühel diagnoositi vähk-  
kasvaja alla 50 aasta vanuselt ning
- 4) jämesoolevähiga isikutel on välistatud  
perekondlik adenomatoosne polüpoos  
ja kasvaja diagnoosi on kinnitanud  
patoloog (3).

Nüüdseks on teada, et Lynchi sündroomi  
põhjuseks on pärilik mutatsioon DNA vale-  
paardumist parandavates geenides (ingl  
*mismatch repair (MMR) genes*) nagu *MLH1*,  
*MSH2*, *MSH6* ja *PMS2* (3,4). Lisaks eelnime-  
tatud geenidele on Lynchi sündroomiga  
seotud ka suuremad deletsioonid geenis  
*EPCAM* (3, 5). Lynchi sündroomi käsitlemise  
tänapäevase ja põhjaliku juhendiga saab  
tutvuda näiteks National Comprehensive  
Cancer Network'i kodulehel (5).

### LYNCHI SÜNDROOM EESTIS

Eestis on võimalik Lynchi sündroomi kaht-  
lusega patsiente molekulaargeneetilisel  
uurida ning TÜ Kliinikumi geneetikakes-  
kuse ja hematoloogia-onkoloogia kliiniku  
koostöös on praeguseks tuvastatud 12  
Lynchi sündroomiga perekonda. Pärilikke  
mutatsioone on leitud kõikides eespool  
nimetatud geenides. Mutatsiooniga isiku  
pereliikmetele soovitatakse geneetiku  
konsultatsiooni, kus selgitatakse sündroomi  
olemust ning nõusoleku korral tehakse

geeni-uuring. Lynchi sündroomi põhjustava  
mutatsiooniga isikutele koostatakse jälgi-  
misplaan, mille sisu oleneb konkreetsest  
geenimutatsioonist. Erinevate kasvajate  
tekke riskid sõltuvalt muteerunud geenist  
on toodud tabelis 1.

Lynchi sündroomiga isikute jälgimise  
taktika erineb mõnevõrra riigiti. TÜ Kliini-  
kumis soovitatakse *MLH1*, *MSH2* või *EPCAM*  
geeni mutatsioonide kandjatele praegu  
järgmist jälgimisskeemi:

- 1) kolonoskoopia (vajaduse korral polüüpide  
eemaldamisega) alates 20.–25. eluaastast  
iga 1–2 aasta järel;
- 2) uriinianalüüs alates 25.–30. eluaastast  
kord aastas;
- 3) ösofagogastrroduodenoskoopia alates  
30.–35. eluaastast iga 3–5 aasta järel;
- 4) naistel günekoloogiline uuring, kasvaja-  
antigeeni CA 125 sisalduse määramine  
verest ja endomeetriumi tsütoloogiline  
uuring kord aastas.

*MSH6* või *PMS2* geeni mutatsioonide  
korral on pahaloomuliste kasvajate tekke  
risk mõnevõrra väiksem ning patsienti-  
dele soovitatakse teha kontrolluuringuid  
järgmiselt:

- 1) kolonoskoopia (vajaduse korral polüüpide  
eemaldamisega) alates 25.–30. eluaastast  
iga 1–2 aasta järel;
- 2) naistel günekoloogiline uuring, CA 125  
määramine verest ja endomeetriumi  
tsütoloogiline uuring kord aastas.

Lynchi sündroomiga naised peab informee-  
rima võimalusest ennetada munasarja- ja  
endomeetriumi vähki emaka ning adneksite  
kirurgilise eemaldamisega pärast pereplaa-  
nerimise lõpetamist (5).

### PEREKONNA HAIGUSJUHT

Geneetikakeskusesse pöördunud mees-  
patsient ehk proband oli uuringute ajal  
48 aastat vana, 39 ja 41 aasta vanuses oli  
tal diagnoositud jämesoolevähk (vastavalt

**Tabel 1.** Lynchi sündroomi põhjustavate erinevate geenide mutatsioonide korral  
esinev vähirisk kuni 70. eluaastani võrreldes üldrahvastikuga

Pahaloomulise kasvaja paige	Üldrahvastiku risk	<i>MLH1, MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Jämesool	5,5%	40–80%	10–22%	15–20%
Endomeetriumi	2,7%	25–60%	16–26%	15%
Ovaarium	1,6%	4–24%	1–11%	*
Magu	<1%	1–13%	<3%	*

\* Kasvaja täpne risk ei ole teada, kuid see on suurem kui üldrahvastikus.

sigmasoole ja üleneva käärsoole adenokartsinoomid). Tema perekonnalugu on äärmiselt koormatud vähkkasvajatega: suguvõsa kolmes põlvkonnas on kokku teada 18 isikut erinevate pahaloomuliste kasvajatega. Valdav osa kasvajahaigetest, 11 isikut, on olnud jämesoolevähiga. Lisaks on suguvõsas olnud kolm naissuguelundite kasvajatega patsienti, kaks maovähki, kaks lümfoproliferatiivsesse haigusesse ja üks peensoolevähki haigestumise juht. Kahe pereliikme kasvaja paige ei ole teada ning kolmel isikul on olnud elu jooksul 2–3 erineva lokalisatsiooniga pahaloomulist kasvajat.

Probandi lähisugulastest on jämesoolevähki põdenud tema isa, isa vend, isa isa ja isa õepoeg (vt joonis 1).

Lisaks joonisel toodule on jämesoolevähk esinenud uuritud patsiendi vanaisa kahel vennal ja ühel õel ning kolmel õelapsel. Suguvõsa kõige noorem kasvajasse haigestunu oli 27aastane, kuid tema kasvaja lokalisatsioon ei ole teada. Noorim jämesoolevähi põdeja oli 33aastane (probandi isa).

Perekonna anamnees vastas Amsterdami kriteeriumitele: vähemalt kolmel isikul, kes olid üksteisele 1. astme lähisugulased, oli tegemist jämesoolevähiga; kasvajasse

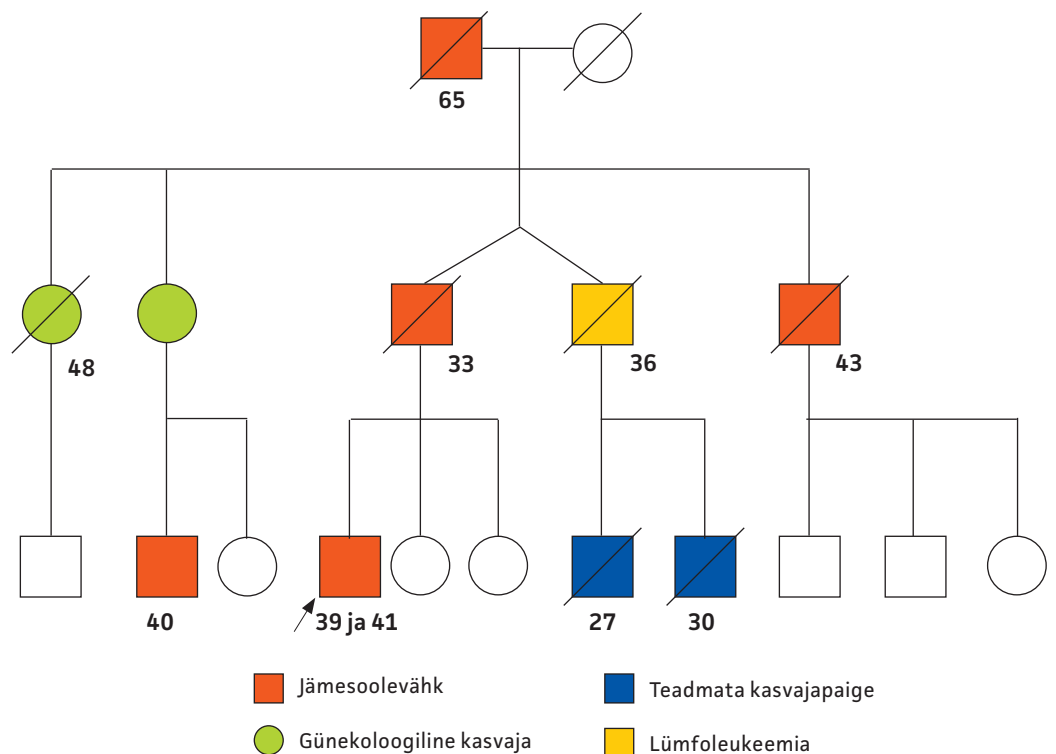
haigestumise juhte oli esinenud vähemalt kahe järjestikuse põlvkonna liikmetel; vähemalt üks isik oli haigestunud jämesoolevähki vanuses alla 50. eluaastat ning perekondlik adenomatoosne polüpoos oli selles peres väljastatud. Seega olid molekulaargeneetilised uuringud probandile igati näidustatud.

## GENEETILISE UURINGU TULEMUS

Patsiendile tehti 17.11.2015 Asper Biotechis *MLH1* geeni uuring sekveneerimisega ning *MLH1* geeni 17. eksonis tuvastati heterosügootne muutus c.1976G>C (p.Arg659Pro).

*MLH1* geeni mutatsiooni olemasolule viitas ka meie poolt 15.10.2015 TÜ Kliinikumi patoloogiateenistusest tellitud immunohistokeemiline uuring patsiendil 2006. aastal eemaldatud sigmasoole adenokartsinoomi materjalist: kasvajakoes oli negatiivne värving *MLH1* ja *PMS2* geenide markeritega (*MSH2* ja *MSH6* markeritega oli värving positiivne).

*MLH1* geeni mutatsiooni c.1976G>C (p.Arg659Pro) kirjeldati esmalt 1996. aastal ühes Soome Lynch'i sündroomiga perekonnas. Tegemist on 5. klassi ehk haigusseoselise mutatsiooniga. Sama muutust



**Joonis 1.** Lynch'i sündroomiga perekond. Ruut tähistab meessugu, ring naissugu. Arvud sümbolite juures märgivad kasvajasse haigestumise vanust. Noolega on tähistatud geneetiliselt uuritud isik. Läbikriipsutatud isikud on surnud.

on Eestis varem leitud veel teises Lynchi sündroomiga peres.

Geneetiku konsultatsioon on näidustatud ka teistele artiklis kirjeldatud perekonna liikmetele. Geenimutatsiooniga isikutele saab soovitada süvendatud jälgimist Lynchi sündroomi spektri kasvajate suhtes, kusjuures jämesoole adenomatoosete polüüpide eemaldamisega on võimalik pahaloomulise kasvaja teket ennetada. Samal ajal saab välja selgitada pereliikmed, kes perekondlikku geenimutatsiooni ei kannan ja seega saab neid säästa mittevajalikest profülaktilistest uuringutest ning murest kasvajate tekke suure riski pärast. Haigus pärandub edasi autosoom-dominantsel teel, mistõttu mutatsiooniga isiku kõikidel järglastel on 50% tõenäosus kanda perekondlikku geenimuutust.

## KOKKUVÕTTEKS

Seega tehti enam kui paarkümmend aastat hiljem geeniuuring, mida perekonnaga tegele- nud arstid toona soovisid. Oluline on aga märkida, et päriliku jämesoolevähi korral ei ole geenitestid mitte ainult diagnoosi kinnitamise või välistamise vahendiks, vaid selliseid perekondi nüüdisaegsel moel käsitledes saab paljudel juhtudel vähkkas- vaja teket ka ennetada.

## TÄNUAVALDUS

Artikli autorid tänavad dr Evi Hinti ja dr Maret Purdet.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

## SUMMARY

### Hereditary cancer: a diagnosis confirmed twenty three years later

Piret Laidre<sup>1</sup>, Jaan Soplepmann<sup>2,3</sup>

The article „Hereditary cancer: study of a pedigree“ was published in the journal *Eesti Arst (Estonian Physician)* in 1992. It describes a family with numerous colorectal and gynaecological malignancies. Although hereditary cancer was suspected, the article provided no concept of its essence. The article ended with an opinion that genetic testing would be necessary in the future.

In September 2015, a 48-year-old male patient presented for genetic consultation. He had undergone two resections for colon cancer at the age of 39 and 41 years. He had with him the article from 1992 which he showed to the geneticist explaining that the described family was his father's family. The family met the Amsterdam criteria and the patient was tested for mutations of Lynch syndrome. In the *MLH1* gene a heterozygous mutation c.1976G>C (p.Arg659Pro) was detected. A surveillance plan for Lynch syndrome was drawn up for the patient and his family members were invited for genetic testing.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Hint E, Purde M. Pärilik vähk: sugupuu uurimus. *Eesti Arst* 1992;6:428–30.
2. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009;76:1–18.
3. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15:181–94.
4. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C, Maher ER. *A Practical Guide to Human Cancer Genetics*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).

<sup>1</sup>Department of Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Estonia, <sup>2</sup>Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Estonia, <sup>3</sup>Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:

Piret Laidre  
[piret.laidre@kliinikum.ee](mailto:piret.laidre@kliinikum.ee)

Keywords:

Lynch syndrome, hereditary nonpolyposis colorectal cancer