

Päriliku jämesoolevähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend

Valdur Mikita¹, Kairit Joost², Piret Laidre², Kadri Toome¹, Neeme Tõnisson², Jaan Soplepmann³, Egle Rebane⁴, Olga Kostina⁴, Hanno Roomere¹

Jämesoolevähk (kolorektaalvähk) on jämesoole ehk käär- ja pärasoole vähk. Jämesoolevähki haigestumine on viimase kolmekümne aasta jooksul kogu maailmas pidevalt kasvanud. Jämesoolevähk on kõikidest vähitüüpidest sageduselt teine surmapõhjus Euroopas ning kolmas maailmas.

Eestis diagnoositakse ligikaudu 700 uut jämesoolevähki esmasjuhtu aastas. See tõstab jämesoolevähki nii naistel kui ka meestel esinemissageduselt kolmandale kohale (vastavalt 12% ja 11%-ga kõigist vähijuhtudest). Aasta jooksul sureb jämesoolevähki Eestis umbes 400 inimest (6). Viie aasta elulemus on jämesoolevähki diagnoosiga patsiendil ligikaudu 40%. Elulemus kasvab märgatavalt, kui jämesoolevähki diagnoositakse algstaadiumis. Kaugelearenenud kolorektaalvähk metastaseerub kergesti: umbes pooltel jämesoolevähki patsientidest tekivad kaugmetastaasid (5).

Perekondliku kolorektaalvähiga on tegemist hinnanguliselt 15–30%-l kõigist jämesoolevähki juhtudest. Suuremal osal neist juhtudest on pärilik komponent nõrgalt avaldunud, s.t tegemist on suguvõsas koondunud väikese penetrantsusega soodumusgeenidega. Selle taga võivad olla populatsioonis suhteliselt tavalised nõrga toimega kartsinogeensed geenivariandid. Umbes 5% juhtudest on aga tugeva päriliku eelsoodumusega ehk geneetiliselt suure penetrantsusega, mille puhul võivad muutused vastavates geenides viia suure tõenäosusega ühe või teise kolorektaalvähivormi väljakujunemiseni. Kolorektaalvähki risk inimesel, kes on vanem kui 50 eluaastat ja kelle perekonnas puuduvad soolevähki juhud, on 5–6%. Kolorektaalvähki risk suureneb 20%-ni, kui esimese või teise astme sugulasel on esinenud soolevähk.

Pärilike kolorektaalvähivormide puhul nagu Lynch'i sündroom ja perekondlik adenomatoosne polüpoos (FAP) suureneb kolorektaalvähki eluaegne risk vastavalt 80%-ni ja 100%-ni (2, 4).

Päriliku jämesoolevähki vormid

Käesolevas päriliku jämesoolevähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhendis on käsitletud nelja enam levinud päriliku kolorektaalvähki vormi:

- **Lynch'i sündroom**, pärilik mittepölvöpoosne kolorektaalvähk (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC);
- **perekondlik adenomatoosne polüpoos** (*familial adenomatous polyposis*, FAP);
- **MUTYH-seoseline polüpoos** (*MUTYH-associated polyposis*, MAP);
- **Peutz-Jeghersi sündroom** (*Peutz-Jeghers syndrome*, PJS).

LYNCHI SÜNDROOM

Lynch'i sündroomi iseloomustus

Lynch'i sündroom ehk pärilik mittepölvöpoosne kolorektaalvähk (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) on kõige levinum päriliku jämesoolevähki vorm, mis moodustab hinnanguliselt 3–5% kõikidest kolorektaalvähki juhtudest. Lynch'i sündroom on autosoom-dominantse pärandumisviisiga haigus, mida põhjustavad pärilikud mutatsioonid DNA valepaardumise parandamise eest vastutavates geenides (*mismatch-repair*-geenid, lühendatult MMR-geenid). Defektsete geenide puhul ei suuda jagunevad rakud parandada replikatsiooni ja rekombinatsiooni käigus tekkivaid vigu ning rakupopulatsioonis hakkab paljunema vigane DNA. Selliste vigade akumulatsioon destabiliseerib varem või hiljem genoomi ja viib suure tõenäosusega

¹ Asper Biotech,
² TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus,
³ TÜ Kliinikumi hematoloogia ja onkoloogia kliinik,
⁴ IB Genetics

Korrespondeeriv autor:
Valdur Mikita
valdur.mikita@asperbio.com

Võtmesõnad:
jämesoolevähk, pärilik eelsoodumus, geneetiline konsulteerimine, Lynch'i sündroom, perekondlik adenomatoosne polüpoos, MUTYH-seoseline polüpoos, Peutz-Jeghersi sündroom

Juhendi on heaks kiitnud Eesti Vähiliit, Eesti Onkoloogide Selts, SA Vähi Sõeluuringud, Eesti Inimesegeneetika Uhing.

Tabel 1. Lynchi sündroomiga seotud kasvajate arenemise eluaegne risk

KASVAJA	ELUAEGNE RISK, %
Kolorektaalvähk (mehed)	65–80
Kolorektaalvähk (naised)	30–70
Endomeetriumi vähk	40–60
Munasarjavähk	4–12
Maovähk	2–13
Peensoolekasvaja	4–7
Kuseteedekasvaja	4–6
Neeruvähk	3
Sapiteedekasvaja	2

vähirakkude tekkeni. Lynchi sündroomi puhul esinevad mutatsioonid teadaolevalt neljas *mismatch-repair*-geenis MLH1, MSH2, MSH6 ja PMS2, millest olulisemad on esimesed kaks. Enam kui 90% Lynchi sündroomiga perekondades esinevad mutatsioonid MLH1 ja MSH2 geenis (2).

Lynchi sündroomiga seostatakse lisaks kolorektaalvähile ka teisi kasvajaid, mis on välja toodud tabelis 1. Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem sooleväline kasvaja, mis on seotud Lynchi sündroomiga naistel. Eluaegne risk endometriaalvähi tekkeks on neil 40–60%, mis on võrreldav kolorektaalvähi riskiga. Hinnanguliselt on 2% kõikidest endomeetriumi vähi juhtudest seotud Lynchi sündroomiga.

Mismatch-repair-geeni defektid põhjustavad mikrosatelliitide ebastabiilsust tuumori DNAs, mistõttu saab mikrosatelliitide ebastabiilsuse uuringuid kasutada Lynchi sündroomi kahtluse kinnitamiseks. Mikrosatelliidid on lühikesed DNA kordusjärjestused genoomi mittekodeerivas piirkonnas, nende pikkus jääb tavaliselt alla 10 aluspaari ning nende funktsioon ei ole teada. Mikrosatelliitide pikkused varieeruvad erinevates populatsioonides, kuid indiviidi elu vältel säilitavad need rakkudes stabiilse pikkuse. Mikrosatelliitide pikkuse muutumine (mikrosatelliitide ebastabiilsus) on seotud mutatsioonidega reparatsioonigeenides. Defektid nendes geenides põhjustavad somaatiliste mutatsioonide kogunemist rakus, mis võib muuta raku pahaloomuliseks. Mikrosatelliidid ise ei põhjusta rakkude pahaloomuliseks muutumist, kuid nende ebastabiilsus võib viidata vigadele reparatsioonigeenides, mis omakorda viitab jämesoolevähi ja teiste kasvajate tekke suurenenud riskile. Mikro-

satelliitide ebastabiilsust (MSI) esineb 90%-l Lynchi sündroomiga patsientidel, sellal kui sporaadilise kolorektaalvähi puhul on MSI määr ligikaudu 15% (2). Patsiendid, kellele leitakse mikrosatelliitide ebastabiilsust, tuleks kindlasti suunata edasistele geeniuuringutele. Paralleelselt MSI määramisega on kliinilises praktikas kasutusel ka immunohistokeemilised (IHC) meetodid, mis aitavad välja selgitada MMR-geeni, milles võib esineda mutatsioon. Sõltuvalt MSI- ja IHC-uuringu tulemustest otsustatakse edasiste geeniuuringute vajadus.

Lynchi sündroomi diagnoosimine

Lynchi sündroomi kahtlusega patsientide identifitseerimiseks on kasutusel Amsterdami II ja Bethesda täiendatud kriteeriumid. Tekib küsimus, millal kasutada Amsterdami ja millal Bethesda kriteeriume. Amsterdami kriteeriumid on abiks Lynchi sündroomi esmasel diagnoosimisel ning selle puhul peavad olema täidetud kõik loetletud tingimused. Kuna hiljem on selgunud, et Amsterdami kriteeriume kasutades jääb osa päriliku vähi juhtudest leidmata, siis soovitatakse lisaks vaadata, kas patsient vastab mõnele Bethesda kriteeriumile. Kui kolorektaalvähiga patsiendil esineb vähemalt üks Bethesda kriteeriumites toodud tingimus, on näidustatud mikrosatelliitide ebastabiilsuse uuring.

Uuringud näitavad, et Bethesda täiendatud kriteeriumid annavad Lynchi sündroomiga patsientide selekteerimisel paremaid tulemusi kui Amsterdami II kriteeriumid. Amsterdami II kriteeriumite sensitiivsus MMR-geeni mutatsiooniga patsientide selekteerimisel on ligikaudu 40%, sellal kui Bethesda täiendatud kriteeriumite sensitiivsus küündib kuni 90%-ni (2).

Amsterdami II kriteeriumite ja Bethesda täiendatud kriteeriumite võrdlus

Amsterdami II kriteeriumid

- Vähemalt 3 kolorektaalvähi või teiste Lynchi sündroomile iseloomulike paikmetega vähijahu olemasolu suguvõsas (endomeetriumi-, peensoole-, ureetra-, neeruvaagna- või munasarjavähk).
- Vähemalt kaks kolorektaalvähi juhtu suguvõsas esimese ringi lähisugulastel.
- Haaratud vähemalt 2 järjestikust põlvkonda.

- Vähemalt 1 juht diagnoositud alla 50-aastaselt.
- Välistatud perekondlik adenomatoosne polüpoos (FAP).
- Tuumori olemasolu histopatoloogiliselt kinnitatud.

Bethesda täiendatud kriteeriumid

- Kolorektaalvähk diagnoositud nooremalt kui 50aastaselt.
- Olenemata east esineb patsiendil sünkroonne või metakroonne kolorektaalvähk või on tal diagnoositud mõne teise Lynchi sündroomile iseloomulike paikmetega vähijuha olemasolu (jämesoole, endomeetriumi, peensoole, ureetra, neeruvaagna, munasarja, pankrease või sapiteede kasvaja, aju glioblastoom, rasunäärme adenoom või kartsinoom).
- Mikrosatelliitide suurele ebastabiilsusele (MSI-H) iseloomuliku histoloogiaga kolorektaalvähk diagnoositud nooremalt kui 60aastaselt.
- Kolorektaalvähi juht, kus ühel või enamal esimese ringi sugulasel on diagnoositud Lynchi sündroomi spektri kasvaja ning vähemalt üks kasvajatest on diagnoositud nooremalt kui 50aastaselt.
- Kolorektaalvähi juht, kus kahel või enamal esimese või teise ringi sugulasel (east sõltumata) on diagnoositud Lynchi sündroomi spektri kasvaja.

Diagnostiline skeem Lynchi sündroomi kahtlusega patsientide identifitseerimiseks on toodud joonisel 1. Soovitatav on koos histoloogilise uuringuga teha ka immunohistokeemiline analüüs MMR-geenide suhtes. Kas mutatsiooni esinemine patsiendil on tõenäoline või mitte, saab hinnata üksnes suguvõsas eelnevalt tehtud geeniuuringute alusel. Kuni neid pole tehtud, tuleks käsitleda mutatsiooni esinemist vähetõenäolisena ning lähtuda diagnostilise skeemi parempoolsest harust.

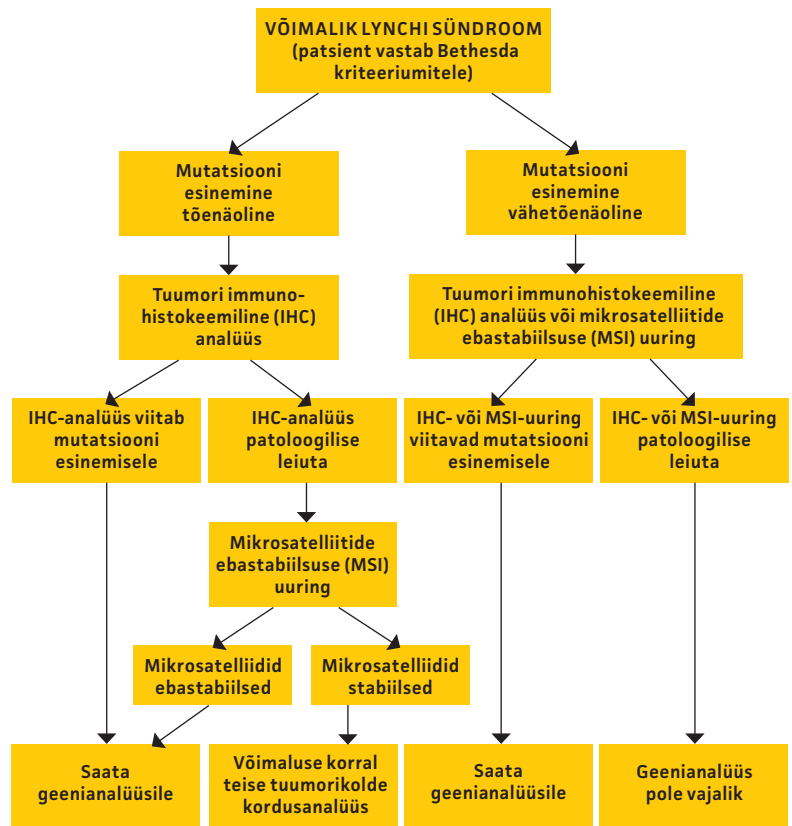
Lynchi sündroomi kahtlusega patsientide jälgimine

Kuna Lynchi sündroomi korral on tõusnud kogu Lynchi sündroomi spektrisse kuuluvate kasvajate tekke risk (kolorektaalvähk, endometriaalvähk, munasarjavähk, peensoolevähk, maovähk, neeruvähk, rasunäärme adenoom/kartsinoom, ajukasvaja), on suguvõsa eelnevate vähijuhtude anamneesi väljaselgitamine väga oluline.

Uuringud näitavad, et õigesti valitud jälgimistaktika võimaldab Lynchi sündroomi puhul erinevate vähijuhtude ja -paikmete märksa varajasemat avastamist ning pikendab patsientide elulemust.

Lynchi sündroomi suure riskiga patsientidele on näidustatud kolonoskoopia 1–2aastase intervalliga alates 20.–25. eluaastast. Enne 25. eluaastat on päriliku kolorektaalvähi risk väga väike. Endomeetriumi- ja munasarjavähi sõeluuring on näidustatud kord aastas alates 30.–35. eluaastast, hõlmates günekoloogilist läbivaatust, vaagna ultraheliuuringut, CA 125 kasvajamarkeri analüüsi ja biopsiat. Perekondliku anamneesiga Lynchi sündroomiga seotud kasvajate puhul soovitatakse mao- ja kaksteistsõrmiksoole uuringut ning kõhupiirkonna ultraheliuuringut koos uriini tsütoloogilise analüüsiga 1–2aastase intervalliga alates 30.–35. eluaastast (10).

Kolonoskoopilised uuringud, mis tehti Soomes päriliku jämesoolevähi kahtlusega patsientidel, näitasid, et kord kolme aasta jooksul tehtud kolonoskoopia vähendas oluliselt kaugelearenenud kolorektaalvähi



Joonis 1. Diagnostiline skeem Lynchi sündroomi kahtlusega patsientide identifitseerimiseks.

väljakujunemise riski ning ühtlasi ka kolorektaalvähist põhjustatud suremust (3).

Nende patsientide puhul, kes vastavad Amsterdami II ja Bethesda kriteeriumitele, kuid kellel ei tuvastata mikrosatelliitide ebastabiilsust, soovitatakse kolonoskoopilist uuringut kord 3–5 aasta jooksul alates vanusest, mis vastab orienteeruvalt patsiendi vanusele 5–10 aastat enne esimese kolorektaalvähi juhu diagnoosimist tema lähisugulastel, või hiljemalt alates 45. eluaastast (2, 8).

PEREKONDLIK ADENOMATOOSNE POLÜPOOS (FAP)

Perekondlik adenomatoosne polüpoos (*familial adenomatous polyposis*, FAP) on teine põhjalikult uuritud päriliku jämesoolevähi sündroom, mida esineb umbes 1%-l kolorektaalvähi patsientidest. FAP sündroomi iseloomustab suure hulga polüüpide moodustumine jämesooles. Päriliku adenomatoosse polüpoosi puhul võib käär- ja pärasooles moodustuda sadu või isegi tuhandeid polüüpe. FAP sündroomi iseloomustab autosoom-dominantne pärandumine ning see on põhjustatud muutustest APC geenis. APC geeni mutatsioonide esinemise sagedus on ligikaudu 1 : 10 000 sünni kohta. Umbes 15–20% FAP-juhtumitest diagnoositakse *de novo*, s.t patsientidel puudub eelnev perekondlik anamnees. FAP sündroomi puhul hakkavad polüübid jämesooles kujunema juba lapse- või noorukieas ning kuratiivse ravi puudumise korral kujuneb patsiendil 40–50 aasta vanuselt peaaegu alati välja jämesoolevähk. Päriliku adenomatoosse polüpoosi puhul võivad polüübid lisaks moodustuda ka kaksteistsõrmiksooles.

FAP diagnoosimise kriteeriumiks peetakse üle 100 polüübileiu jämesooles. Enam kui 70%-l sellistest patsientidest leitakse mutatsioon APC geenis. FAP diagnoosi puhul tuleks kindlasti geneetiliselt uurida ka esimese ringi lähisugulasi. FAP-kahtlusega patsientide monitoorimist tuleks alustada varem kui Lynchi sündroomiga patsientide jälgimist. FAP-kahtlusega patsientide jälgimist tuleks alustada juba varasest teismeeast, s.t 10–12 aasta vanuses, kuna polüübid muutuvad pahaloomuliseks keskmiselt 15–20 eluaasta vahel, ning patsiendi monitoorimist tuleb jätkata kuni 50. eluaastani. Kuna peaaegu kõigil FAP-patsientidel on kirjeldatud polüüpide esinemist rektumi piirkonnas,

soovitatakse patsientide jälgimiseks esmavalikuna sigmoidoskoopiat, mida tuleks teha iga kahe aasta tagant. Polüüpide leiu korral tuleks patsiente täiendavalt uurida kolonoskoopiaga. Sageli on FAP patsientide ainus efektiivne ravi profülaktiline kolektoomia (4, 8).

Ligikaudu 8%-l FAP-leidudega patsientidel kujuneb välja päriliku adenomatoosse polüpoosi nn leebem vorm, *attenuated FAP* (AFAP). AFAP-patsiente iseloomustab jämesooles väiksem polüüpide arv (< 100). Samuti kujuneb kolorektaalvähk selle sündroomi korral välja märksa hilisemas eas. Ühe uuringu alusel oli AFAP-patsientide keskmine vanus esmasel diagnoosimisel 54 eluaastat. Samuti on AFAP-patsientidel leitud märksa harvem muutusi APC geenis (keskmiselt vaid 25%-l juhtudest). Seetõttu soovitatakse AFAP-patsientidele mõnevõrra teistsugust jälgimistaktikat võrreldes FAP-patsientidega. Järjepidevat monitooringut tuleks AFAP-diagnoosiga patsientidel alustada 18–20 eluaasta vanuses. Kuna polüübid lokaliseeruvad AFAP puhul tavaliselt paremal pool käärsooles, siis tuleks neil patsientidel eelistada esmase uuringuna kolonoskoopiat sigmoidoskoopia asemel. Monitoorimise optimaalne intervall on AFAP-patsientide puhul 2–3 aastat (1, 8).

FAP-patsientide jälgimis- ja ravitaktika sõltub ka konkreetsest geenimutatsioonileiust. Uuringud näitavad, et mutatsioonid, mis jäävad APC geeni koodonite vahemikku 1250–1464, põhjustavad agressiivsemat haiguse kulgu. Eriti maliigne on APC geeni mutatsioon koodonis 1309 (Glu1309AspfsX4). Selle perekondliku mutatsiooniga patsientide jälgimist tuleks alustada juba enne 10. eluaastat ning seda tuleb teha eluaeg, kuna haiguse penetrantsus selle vormi puhul on peaaegu vältimatult 100% (1).

Ligikaudu 50–90%-l FAP-patsientidel moodustuvad polüübid ka *duodenum*'is. Kuigi keskmine risk kaksteistsõrmiksoolevähi kujunemiseks FAP-patsientidel on suhteliselt väike, jäädes 5% piiresse, tuleks patsiendi jälgimistaktikas seda riski siiski arvesse võtta.

Märkimisväärset osal FAP-patsientidest (10–15%) kaasneb ka mesenteerilise tuumori tekke risk. Need paikmed on spetsiifilised – enamasti moodustuvad fibromatoossed sidekirme vahendid FAP-diagnoosiga patsientidel kõhuõõne seinas. Seetõttu soovitatakse FAP-patsiente jälgida

täiendavalt kompuutertomograafi või MRI-ga (1).

MUTYH-SEOSELINE POLÜPOOS (MAP)

MUTYH-seoseline polüpoos (*MUTYH-associated polyposis*, MAP) on autosoom-retsessiivne päriliku kolorektaalvähi vorm, mis fenotüübilt ei ole eristatav pärilikust adenomatoosest polüpoosist. See tähendab, et MAP on diagnoositav üksnes geeniuuringute alusel. MAP põhjuseks on vigane DNA reparatsioonisüsteem, mille ülesandeks on DNAs välja vahetada vigased (käsitletaval juhul oksüdeerunud) nukleotiidid. MAP sündroomi geneetiliseks põhjuseks on bialleelne muutus BER-süsteemi (*base excision repair* ehk vigaste nukleotiidide asendamise eest vastutav molekulaargeneetiline süsteem) MUTYH geenis. Mutatsioonid MUTYH geenis põhjustavad mittefunktsionaalset DNA glükosülaasi produktsiooni, mille tõttu DNA reparatsioonimehhanism ei käivitu ning muteerunud DNAs rakud hakkavad organismis paljunema.

Fenotüübilt sarnaneb MAP päriliku adenomatoosse polüpoosi leebema vormi AFAPga, mida iseloomustab väiksem polüüpide arv (< 100) jämesooles. MUTYH mutatsioone on leitud 26–29%-l 10–100 jämesoolepolüübiga patsientidest. Polüübid paiknevad MAP-patsientidel sagedamini jämesoole proksimaalses osas. Bialleelse MUTYH mutatsiooniga patsientide jälgimistaktika sarnaneb AFAP-patsientide jälgimistaktikaga (vt eespool). Monoalleelne (heterosügootne) MUTYH geeni muutus ei suurenda tõenäoliselt päriliku jämesoolevähi tekke riski (1, 8).

MUTYH-seoselise polüpoosiga patsiendid vajavad samuti põhjalikku geneetilist konsultatsiooni, kuna MAP sündroomi penetrantsus 65. eluaastaks on ligemale 100%. Keskmine MAP diagnoosimise vanus on uuringute järgi 48–56 eluaastat. Seega avaldub MAP mõnevõrra hilisemas eas kui FAP.

PEUTZI-JEGHERSI SÜNDROOM (PJS)

Peutzi-Jegheri sündroom on autosoom-dominantselt päranduv haigus, mida iseloomustavad gastrointestinaalsed polüübid ja hüperpigmenteerunud maakulid huultel ja suu limaskestal.

Peutzi-Jegheri sündroomi diagnoosimiseks on vajalik kahe või enama järgmise tunnuse olemasolu:

- kahe või enama Peutzi-Jegheri tüüpi hamartomatoosse polüübi esinemine peensooles;
- suu, huulte, nina, silmade, genitaalide või sõrmede mukokutaanne hüperpigmentatsioon;
- PJSi esinemine suguvõsas.

PJSi põhjustavad enamasti muutused STK11 (LKB1) geenis. Kuna Peutzi-Jegheri sündroomil võivad olla erinevad vähi-paikmed, siis soovitatakse PJS-patsientidel rakendada jälgimistaktikat, mis on toodud tabelis 2. Paikmete protsent näitab nende võimalikku esinemisriski (8).

Geneetiline konsultatsioon jämesoolevähi korral

Kõik päriliku jämesoolevähi kahtlusega patsiendid vajavad põhjalikku geneetilist nõustamist. Geneetiliselt nõustatakse

Tabel 2. Peutzi-Jegheri sündroomiga vähipatsientide sõeluuringu soovitus

Paikmed (esinemisrisk %-des)	Sõeluuringu protseduur ja intervallid	Sõeluuringu algus
rinnad (45–50%)	rindade kliiniline vaatlus iga 6 kuu järel, mammogramm ja MRI kord aastas	~ 25 a
jämesool (39%)	kolonoskoopia iga 2–3 aasta järel	~ hiline teismeiga
magu (29%)	endoskoopia iga 2–3 aasta järel	~ hiline teismeiga
pankreas (11–36%)	magnetresonantskolangiopankreatograafia ja/või endoskoopiline ultraheliuuring 1–2 aasta järel	~ 25–30 a
peensool (13%)	KT-enterograafia alates 8–10 a vanusest, seejärel vajaduse järgi, kuid mitte hiljem kui 18 aasta vanuses ning seejärel 2–3aastase intervalliga	~ 8–10 a
ovaarium (18–21%), emakakael (10%), emakas (9%)	vaagnauuringud ja PAP-test kord aastas, kaaluda transvaginaalset ultraheliuuringut	~ 18–20 a
testised	kliiniline läbivaatus kord aastas	~ 10 a
kopsud (15–17%)	patsiendi enesevaatlus, nõustamine suitsetamise kahjulikkusest	

patsiente, kellel on diagnoositud kolorektaalvähi ning kellel võib kliinilise pildi alusel kahtlustada päriliku vähivormi esinemist. Bethesda ja Amsterdami kriteeriumitest on teada, et kolorektaalvähi risk sõltub otseselt haigusest haaratud pereliikmete arvust, nende sugulusastmest patsiendiga (haiguse esinemine lähisugulastel kätkeb endas suuremat riski) ja vanusest, mil haigus suguvõsas esimest korda diagnoositi. Patsient tuleks esmalt suunata geneetiku konsultatsioonile, kus täpsustatakse perekonna anamnees ja vajaduse korral tehakse geenitest. Uuringute tulemusena määratakse kindlaks haiguse riskiaste ning täpsustatakse patsiendi edasine jälgimistaktika.

Patsientide geneetilise konsulteerimise võimalused Eestis

Patsiendid suunatakse geneetiku konsultatsioonile perearsti või eriarsti saatekirja alusel. Patsientide geneetiline konsultatsioon ja suurenenud vähiriskiga perekondade nõustamine toimub järgmistes asutustes:

- TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus, L. Puusepa 2, Tartu, registreerimine telefonil 731 9491;
- TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuse Tallinna filiaal, Hariduse 6, Tallinn, registreerimine telefonil 731 9170;
- TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, L. Puusepa 8, Tartu, registreerimine telefonil 731 9100;

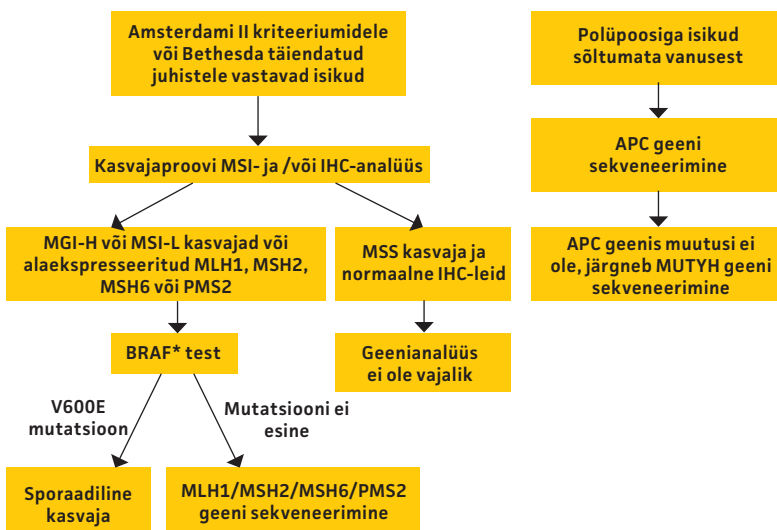
- Vähiuuringute Tehnoloogia Arenduskeskus, Sütiste tee 19, Tallinn, registreerimine telefonil 620 4347.

Onkoloogide ja geneetikute koostöö päriliku vähi korral

Erinevates uuringutes on rõhutatud raviarsti ja meditsiinigeneetiku koostöö olulisust ja selle otsest mõju päriliku vähi diagnoosiga patsiendi ravitulemusele. Päriliku soolevähi puhul võib leida vähemalt kaks rahvusvaheliselt aktsepteeritud päriliku soolevähiga patsiendi käsitusjuhendit, mis kattuvad oma põhisuunitluse, -kriteeriumite ja peamiste soovitude poolest tegelikult üsna hästi. Siiski on nende juhendite rõhuasetuses teatud valdkonnaspetsiifilised erinevused. Päriliku gastrointestinaalse vähi rahvusvahelise ühingu (*International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours*) avaldatud juhend on pisut enam diagnostilise ja meditsiinigeneetilise kallakuga. Mainitud ühing on näiteks välja töötanud ka Lynchi sündroomi diagnoosimise aluseks olevad Amsterdami kriteeriumid (9). Rahvusvahelise vähivõrgustiku (*National Comprehensive Cancer Network*) koostatud päriliku soolevähi käsitusjuhend on aga rohkem suunatud onkoloogile ning selles on põhjalikumalt käsitletud eeskätt päriliku vähi patsiendi sõeluuringu neid aspekte, mis geneetilise ja molekulaardiagnostilise vaatenurga alla ei mahu (8).

Esimene juhend võiks olla seega esmaseks töövahendiks meditsiinigeneetikule, teine aga raviarstile. Käesoleva juhendi koostamisel on arvesse võetud mõlema organisatsiooni soovitusi, kuid selguse huvides tuleb siiski lisada, et käesolev juhend on kokku pandud eeskätt päriliku soolevähi meditsiinigeneetilist aspekti silmas pidades. Seda on aga iga sündroomi juures täiendatud ja kooskõlastatud rahvusvahelise vähivõrgustiku soovitatud sõeluuringu juhustega. Seega kujutab käesolev päriliku jämesoolevähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend endast kokkuvõtet mõlemast dokumendist, kuid ei pretendeeri neid siiski täies mahus asendama ning keerukamate juhtumite korral tuleks pöörduda rahvusvaheliste originaaldokumentide poole.

Päriliku jämesoolevähi kahtlusega patsientide molekulaardiagnostika on esitatud joonisel 2.



* BRAF mutatsiooni esinemise korral on tegemist tõenäoliselt sporaadilise kasvajaga.

Joonis 2. Päriliku jämesoolevähi kahtlusega patsientide molekulaardiagnostilise strateegia skeem.

KOKKUVÕTE

Ligikaudu 5%-l jämesoolevähi juhtudest on tegemist geneetiliselt suure penetrantsusega vähivormidega, s.t muutused vastavates geenides viivad suure tõenäosusega päriliku kolorektaalvähi väljakujunemiseni. Käesolevas juhendis on käsitletud nelja enam levinud päriliku jämesoolevähi vormi (Lynchi sündroom, pärilik adenomatoosne polüpoos, MUTYH-seoseline polüpoos, Peutzi-Jeghers'i sündroom), mille ravi- ja jälgimistaktika kohta on rahvusvaheline konsensus.

Efektiivne päriliku jämesoolevähi patsientide jälgimistaktika eeldab erinevate erialaspetsialistide tulemuslikku koostööd. Tänapäeval on veenvalt tõestatud, et efektiivne jälgimistaktika parandab nii päriliku jämesoolevähiga patsientide elulemusnäitajaid kui ka elukvaliteeti. Tulemuslik jälgimistaktika ja põhjalik geneetiline konsultatsioon on tänapäevase päriliku jämesoolevähi käsitlemise lahutamatuks osaks.

Lühidalt kokku võttes tugineb päriliku jämesoolevähi kahtlusega patsiendi käsitlemisel järgmistele seisukohtadele:

1. **Päriliku jämesoolevähi esinemise tõenäosust tuleb esmalt hinnata Amsterdami II ja seejärel täiendavalt Bethesda kriteeriumite alusel.**
2. **Mõned päriliku jämesoolevähi vormid on diagnoositavad üksnes molekulaardiagnostiliselt.**
3. **Enne täpsemat molekulaardiagnostikat on soovitatav kasvajakoeist teha IHC- ja/või MSI-analüüs.**
4. **Päriliku jämesoolevähi kahtluse korral vajab patsient põhjalikku geneetilist nõustamist.**

ALLIKAD

1. Vasen HF, Möslein G, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704–13.
2. Vasen HF, Möslein G, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med. Genet* 2007;44:353–62.
3. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829–34.
4. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin* 2008;58:161–79.
5. Benson AB, Kaa K, Minkoff NB. Targeted, evidence-based colorectal cancer therapies: shifting the patient outcome. *Managed Care Pharm* 2007;13:Suppl 6.
6. Suuroja T. Jämesoolevähi käsitlemine. *Eesti Arst* 2009;88:648–55.
7. Tigane TL, Laidre P, jt. Päriliku rinna- ja munasarjavähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend. *Eesti Arst* 2009;88(11):756–60.
8. Colorectal Cancer Screening. Version 2.2011. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (The NCCN Guidelines). <http://www.nccn.org>.
9. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours. <http://www.insight-group.org>
10. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):78–81.