

Päriliku rinna- ja munasarjavähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend

Tiiu-Liis Tigane¹, Piret Laidre², Kairit Joost³, Neeme Tõnisson^{2,4}, Valdur Mikita⁵, Katrin Öunap^{2,6}, Riina Žordania³ – ¹PERHI onkoloogiakeskus, ²TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus, ³Tallinna Lastehaigla, ⁴TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituut, ⁵Asper Biotech, ⁶TÜ lastekliinik

Võtmesõnad: rinnavähk, munasarjavähk, pärilik eelsoodumus, geneetiline konsulteerimine

Juhendi on heaks kiitnud Eesti Vähiliit, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Inimese-geneetika Ühing.

1. SISSEJUHATUS

Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja. Eestis registreeritakse igal aastal kokku umbes 600 uut rinnavähijuhtu. 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 suurenenud ligikaudu 30% võrra.

Rinna- ja munasarjavähi ravi efektiivsuse seisukohalt on kõige olulisemaks teguriks haiguse varajane diagnoosimine ja riskitegurite väljaselgitamine. Päriliku rinna- ja munasarjavähi riski korral on oluline patsienti rangelt jälgida, selgitada võimalikke haigusriske ning tutvus-

tada patsiendile olemasolevaid diagnostika- ja ravivõimalusi. Kuna päriliku rinna- ja munasarjavähk on kliinilises mõttes vägagi komplitseeritud multidistsiplinaarne probleem, mis eeldab erinevate erialade spetsialistide tihedat koostööd, siis on paljudes riikides erinevate erialaorganisatsioonide koostööna vastu võetud perekondliku rinna- ja munasarjavähi suure riskiga patsiendi käsitlemise juhendid. On leitud, et haiguse varajase avastamise ja hilisema ravi seisukohalt on spetsialistide (onkoloogid, meditsiini-geneetikud jt) ja esmatasandi meditsiini omavaheline koostöö patsiendi jaoks kriitilise tähtsusega. Maailmas enim tuntust leidnud päriliku rinna- ja munasarjavähi riskiga patsientide käsitusjuhendid on vastu võetud Inglismaal ja Ameerika Ühendriikides. Nende alusel on vastavad käsitusjuhendid välja töötatud ka paljudes teistes riikides.

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

2. PÄRILIKU RINNA- JA MUNASARJAVÄHI GENEETILINE TAUST

Kirjanduse andmetel arvatakse 5–10% rinnavähi- ja 10% munasarjavähijuhtudest tekkivat pärilikult edasikanduvate mutatsioonide tõttu vastavates geenides. Rinna- ja munasarjavähi tekkega seostatakse mutatsioonid BRCA1, BRCA2, harvem CHEK2 ja TP53 geenis.

Esimesena identifitseeriti 1990. aastal BRCA1 geen, milles on tänaseks leitud üle 800 erineva mutatsiooni. BRCA2 geenis on kirjeldatud samuti üle 800 mutatsiooni.

Mutatsioonidest vaid osa kordub üksteisega mitteseotud perekondades ja 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 päritolu juutidel. Kõik BRCA1 ja BRCA2 geenimutatsioonid päranduvad edasi autosoom-dominantselt, seega on perekondliku geenimutatsiooni olemasolu korral selle edasikandumise risk järglastele 50%. Lapsed võivad pärida mutantse geeni nii ema- kui ka isaliini pidi.

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

3. RINNA- JA MUNASARJAVÄHKI HAIGESTUMISE RISK

Euroopa Liidus on üldpopulatsioonis risk haigestuda elu jooksul rinnavähki keskmiselt 10%. Riski mõõdukaks suurenemiseks peetakse rinnavähki haigestumise tõenäosust 17–30% ja suureks riskiks rinnavähki haigestumise tõenäosust üle 30%. Munasarjavähi haigestumise risk üldpopulatsioonis on umbes 1,5%.

BRCA1 mutatsiooni kandjal on aga 70. 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%, munasarja-

vähi risk 10–27%. Selle geeni mutatsiooniga seostatakse ka meeste rinnavähki, risk haigestuda elu jooksul on 6%.

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

Li-Fraumeni sündroomi seostatakse mutatsioonidega TP53 ja CHEK2 geenis. 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.

4. PEREKONDLIKU VÄHIRISKI VÄLJASELGITAMINE

Päriliku vähiga võib olla tegemist järgmistel juhtudel:

- Ema- või isapoolses suguvõsas on esinenud kas rinna- või munasarjavähki kolmel või enamal isikul.
- Kas ema- või isapoolses suguvõsas on esinenud rinna- ja munasarjavähki, samuti rinna- ja munasarjavähk samal isikul (siia arvatakse ka munajuha- ja primaarne peritoneaalkartsinoom). Munasarjavähk on suurema päriliku riski näitaja ja asetab enamiku naisi suure riski kategooriasse.
- Rinnavähk noores eas: patsient on haiguse diagnoosimisel noorem kui 50aastane (nooreks eaks peetakse rinnavähi algust enne menopausi).
- Pereliikmel on leitud rinna-/munasarjavähi teket soodustav geenimutatsioon.
- Perekonnas on vähemalt ühel lähisugulasel rinnavähk diagnoositud alla 50aastaselt.
- Pereliikmel on olnud rinnavähk mõlemas rinnas või mitu selgelt eraldi tuumorit samas rinnas.
- Perekonnas on esinenud meeste rinnavähki.
- Rinna- või munasarjavähk Ida-Euroopa päritolu juudi rahvusest perekonnas.

Juudi päritolu naistel on 5–10 korda suurem tõenäosus kanda BRCA1 või BRCA2 geenis mutatsiooni kui mittejuudi päritolu naistel.

5. GENEETILINE KONSULTATSIOON RINNA- JA MUNASARJAVÄHI KORRAL

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

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

Uuritav patsient suunatakse geneetiku juurde, kus nõustatakse, selgitatakse täpselt välja perekonna vähijuhud ja näidustuse olemasolu korral tehakse geenitest. Uuringute tulemusena määratakse riskiaste ning selle alusel valitakse patsiendi edasine jälgimistaktika. Patsiendile antakse põhjalikud selgitused tema haiguse päriliku tausta kohta. Konsultatsiooni otsus koos soovitusetega vormistatakse kirjalikult patsiendile ja tema raviarstile.

Riski arvutamiseks on tänapäeval enam soovitatud kasutada rinna- ja munasarjavähi geneetilise riski hindamise meetodit BOADICEA (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*) ja Tyreri-Cuzicki mudelit, mis arvestavad perekondlikke ja geneetilisi riskitegureid. Nende abil saab leida BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide esinemise tõenäosust ning hinnata rinna- ja munasarjavähki haigestumise riski.

Väga tähtis on perekonna anamnees, sest geenitest võib osutada negatiivseks mitmel põhjusel: testimise vea tõttu on tulemus valenegatiivne; tegemist on mutatsiooniga,

mida veel ei tunta; mutatsiooni tõesti ei ole. Seetõttu, kui perekonna anamnees on kooramatud, arvatakse risk testi tulemusest sõltumata vastavalt kas keskmiseks või suureks.

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

Kui perekonnas on suurenenud vähirisk, suunatakse patsient geneetiku konsultatsioonile, et määrata riski aste ja anda edasiseks soovitusi.

6.1. MUNASARJAVÄHK

BRCA1 ja BRCA2 mutatsiooni peetakse munasarjavähi tekke suureks riskiks ning seetõttu on mutatsiooni kandjail näidustatud bilateraalne ooforektoomia pärast rinnavähi ravi, samuti seni tervetel naistel, kel perekond juba loodud. Põhjuseks on, et jälgimine munasarjavähi suhtes (bimanaalne läbivaatus, vaginaalne ultraheliuuring ja munasarjavähi markeri CA 125 määramine seerumis) on vähetulemuslik ning umbes 70%-l patsientidest on munasarjavähk diagnoosimisel III või IV staadiumis.

Kui operatsioon ei ole näidustatud, peaks jälgimine algama 35. eluaastast või 5–10 aastat enne varaseimat haigestumise iga perekonnas. Näidustatud on transvaginaalne ultraheliuuring ja CA-125 määramine 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 sellest, et nii peritoneumil kui ka munasarjade epiteelil on sama embrüonaalne alge. Seega on kogu peritoneum ohustatud malignest degeneratsioonist.

Riski vähendavad operatsioonid on näidustatud vaid naistele, kes on pärit suure riskiga perekonnast. Seesuguste operatsioonide tegemiseks on vajalik multidistsiplinaarse konsiiliumi otsus.

6.2. RINNAVÄHK

6.2.1. MÕÕDUKALT RISK

- Eluaegne risk haigestuda mõõdukalt suurenenud: 17–30%.
- Väike tõenäosus BRCA1 ja BRCA2 mutatsiooni või teiste vähisündroomide esinemiseks.

Jälgimine mõõduka riski korral:

- Rindade enesevaatlus kord kuus alates 20. eluaastast.
- Arstlik rindade vaatlus 1–2 korda aastas alates 25. eluaastast.
- Mammograafia kord aastas alates 40. eluaastast või 5–10 aastat varem kõige varasemast vähijuhtumist perekonnas.
- Kemopreventsiooni vajaduse kaalumine.
- Vajalik tervislik elustiil.

6.2.2. SUUR RISK

- Eluaegne risk haigestuda oluliselt suurenenud: üle 30%.
- Suur tõenäosus BRCA1 ja BRCA2 mutatsiooni või teiste vähisündroomide esinemiseks.

Jälgimine suure riski korral:

- Rindade enesevaatlus kord kuus alates 18. eluaastast.
- Rindade arstlik vaatlus kaks korda aastas alates 25. eluaastast.
- Sonograafia kord aastas alates 30. eluaastast või 5–10 aastat varem kõige varasemast vähijuhtumist perekonnas.
- MRT kord aastas alates 25. eluaastast.
- Kemopreventsioon.
- Tervislik eluviis.
- Profülaktilise ooforektoomia/mastektoomia kaalumine eriti koormatud pereanamneesi korral.

Rinnavähki põdenud naistel, kes kuuluvad suure riski kategooriasse, on rinnavähi ravi järel näidustatud ka profülaktiline ooforektoomia. Tuleb silmas pidada, et varem ravitud rinna- ja/või munasarjavähiga patsiendid, kellel on leitud BRCA1 või BRCA2 mutatsioon, peavad jääma onkoloogi jälgimisele kogu eluks.

6.3. MEESTE GENEETILINE KONSULTEERIMINE

Näidustused:

- Koormatud pereanamnees (rinna- ja/või munasarjavähi esinemine mitmel pere liikmel).
- Perekonnas leitud BRCA1 või BRCA2 geenis mutatsioonid.
- Mehel diagnoositud rinnavähk.

Jälgimine:

- Rindade enesevaatlus.
- Kliiniline rindade vaatlus kaks korda aastas
- Baasmammograafia, millele järgneb iga-aastane mammograafiline skriining nendel meestel, kellel esineb günekomaastia või parenhümaalne/glandulaarne tihenemine.
- Eesnäärmevähi skriining: PSA määramine alates 40. eluaastast ja rektaalne sonograafia kord aastas alates 45. eluaastast.
- Üle 50aastastel mammograafia ja/või MRT 1 kord aastas.

7. PATSIENTIDE GENEETILISE

KONSULTEERIMISE VÕIMALUSED EESTIS

Patsiente on võimalik suunata geneetiku konsultatsioonile ja suurenenud vähiriskiga perekondade nõustamisele

- Kesklinna Lastepolikliinikusse, Tallinna Lastehaigla (dr Riina Žordania, dr Elvira Kurvinen), Ravi 27, Tallinn, registreerimine telefonil 620 7331;
- Tallinna Lastehaigla geneetikateenistusse (dr Kairit Joost), Tervise 28, Tallinn, registreerimine telefonil 697 7200;
- TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskusesse (dr Piret Laidre, dr Katrin Õunap), L. Puusepa 2, Tartu, registreerimine telefonil 731 9491;
- TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinikusse (prof Hele Everaus), L. Puusepa 8, registreerimine telefonil 731 9100.

Tiiu-Liis.Tigane@regionaalhaigla.ee

KIRJANDUS

1. Peshkin BN, ed. Genetic counselling in breast cancer. Amsterdam; 2007.
2. Sauven P. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(5):653–65.
3. Daly PA. Genetic counselling in breast and colorectal cancer. Dublin; 2005.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline. Familial breast cancer. London; 2006; saadaval www.nice.org.uk.
5. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia; 2005.
6. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C, et al. *A practical guide to human cancer genetics*. Cambridge; 2007.
7. Petrucelli N, Daly MB, Bars Culver JO, et al. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast/ovarian cancer, gene reviews, NCBI Bookshelf, last update june 2007; saadaval www.genetests.org.
8. Kaasik K. Pärilik rinna- ja munasarjavähk – Eesti perekondade valik ja mutatsioonanalüüs BRCA1 ja BRCA2 geenides. Magistritöö. Tartu; 1999.