

Pärilikkus ja mitmikkasvajad

Piret Laidre¹, Tiina Kahre^{1,2}

Eesti Arst 2019;
98(6):334–338

Saabunud toimetusse:
17.01.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
11.03.2019
Avaldatud internetis:
27.06.2019

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi
ühendlabori kliinilise genee-
tika keskus,
² Tartu Ülikooli kliinilise me-
ditsiini instituudi kliinilise
geneetika keskus

Kirjavahetajaautor:
Piret Laidre
piret.laidre@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
mitmikkasvajad, pärilikkus,
pärilikud kasvajasündroom-
id, iduliini mutatsioonid

Kindlasti on paljud arstid kokku puutunud olukorraga, kui ühel ja samal patsiendil on samal ajal leitud mitu erinevat pahaloomulist kasvajat või on haigestunud ta nendesse elu jooksul korduvalt. Taoliste haigestumiste korral on tegemist vastavalt kas sünkroonsete või metakroonsete mitmikkasvajatega. Kirjanduses defineeritakse mitmikkasvajana olukorda, kus ühel ja samal isikul on olnud rohkem kui üks sünkroonne või metakroonne pahaloomuline kasvaja. Mitmikkasvajate sageduseks on erinevad uurimisrühmad esitanud 2–17%.

Mitmikkasvajate korral peab arvestama võimalusega, et patsiendil on tegemist mõne päriliku kasvajasündroomiga, mis enamasti tähendab, et haigust põhjustav geenimuutus on esinenud ka ühel või mõlemal tema vanematest. Haige ja tema perekonna paremaks käsitlemiseks võib sellisel juhul olla abi geneetilistest uuringutest. TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskus on olemas kõik tänapäevased võimalused nn mendeleeruvate haiguste, k.a pärilike kasvajasündroomide diagnoosimiseks.

Kuna geneetiku konsultatsioonile on mitmikkasvajaga patsiente suunatud suhteliselt vähe, on artikli eesmärk tutvustada mõningaid mitmikkasvajaid põhjustavaid pärilikke sündroomie ning suurendada arstkonna teadlikkust geneetiliste uuringute võimalustest.

LÜHIDALT KASVAJATE GENEETIKAST

Vähk on geneetiline haigus, sest kõik kasvajakud kujunevad rakus aset leidnud mutatsioonide tulemusel. Need muutused on somaatilised, inimese elu jooksul koes lokaalselt toimunud ning ei ole seetõttu pärilikud.

Lisaks pärilikkusele mõjutavad kasvajate teket aga ka elustiiliga seotud tegurid (nt alkohol ja tubakas), keskkonnatingimused (nt suurenenud ekspositsioon radoonile ja asbestile), põetud viirusinfektsioonid ja varem saadud kasvavastane ravi (1).

Teatud kasvajate korral on geeni mutatsioon olemas juba patsiendi vanema sugurakkudes (nn iduliini mutatsioonid), mistõttu järglastele pärandudes esineb mutatsioon isiku kõikides rakkudes. Pärilikult suure vähisoodumusriskiga on seotud kuni 10% üksikkasvajatest, s.t et geeni-paneelidel sekveneerides leitakse haigusseoseline iduliini geenimuutus ligikaudu 10%-l patsientidest (2–4). Mida suurem on paneeliga kaetud geenide arv, seda sagedamini ka mutatsioon leitakse. Seevastu mitmikkasvajaga patsientidest on hiljutise uuringu andmetel pärilik eelsoodumus tuvastatud ligikaudu 27%-l juhtudest (5). Selles uuringus kasutati lisaks geenipaneelile ka kogu genoomi sekveneerimise

analüüsi. Veel suurem, kuni 33%, on pärilikkuse osakaal leitud näiteks kaksikute uuringus (6).

Pärilikele kasvajasündroomidele on iseloomulik järgmine:

- kasvaja teket soodustav geenimutatsioon on olemas organismi kõikides rakkudes, ka sugurakkudes;
- päriliku vähiga seotud mutatsioon saab seetõttu tuvastada mittekasvajalisest koest, k.a verest;
- päriliku vähi geenimutatsiooniga isikutel läheb kasvaja väljakujunemiseks vähem aega ning nad haigestuvad nooremas eas;
- enamik pärilikke kasvajakuid pärandub edasi autosoom-dominantsel teel, s.t et mutatsiooniga isiku lastel ja teistel esimese astme sugulastel on 50% risk sama muutuse esinemiseks;
- mutatsioon võib olla päritud nii emalt kui ka isalt;
- harvem on tegemist geenide uustekkeliste ehk *de novo* muutusega – sel juhul puudub peres varasem haiguse anamnees ja geenimutatsiooni eelnevates põlvkondades ei esine;
- mutatsiooniga isikul on mitme erineva kasvaja tekkerisk suur.

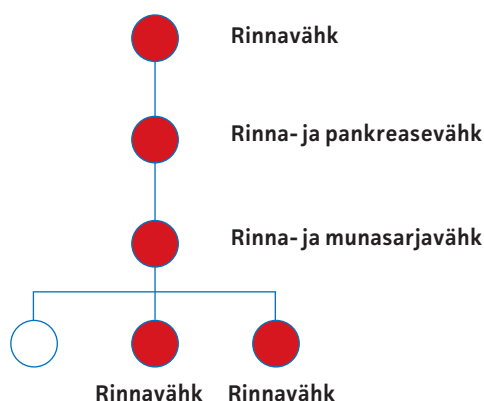
Niisiis on mitmikkasvajaga patsiendile näidustatud geneetilised uuringud või

geneetiku konsultatsioon võimaliku päri-liku kasvajasündroomi diagnoosimiseks. See omakorda võimaldab nõustada sugulasi kasvajate tekke riskide suhtes. Kasvajate suure riskiga isikutele saab pakkuda süvendatud jälgimist ja võimaluse korral profülaktikat. Vähem oluline ei ole ka see, et geneetiliste uuringutega saab vabastada osa pereliikmetest tarbetutest uuringutest.

Alljärgnevalt on toodud näiteid mitmik-kasvajaid põhjustavatest pärilikest haigus-
test ning nendega seotud geenidest. Tuleb silmas pidada, et ei ole olemas üht konkreetselt mitmikkasvajaid põhjustavat geeni, vaid tegemist on paljude geneetiliste põhjus-
tega. Kõik allpool esitatud sündroomid on diagnoositud ka Eesti patsientidel.

PÄRILIK RINNA- JA MUNASARJAVÄHI SÜNDROOM: BRCA1 JA BRCA2 GEEN

Pärilik rinna- ja munasarjavähk on kõige sagedasem pärilik kasvajasündroom. Sellega seotud geenides *BRCA1* ja *BRCA2* on tuvastatud sadu erinevaid mutatsioone ning mutatsiooniga naistel on suur risk eelkõige duktaalse rinnavähi ja epiteliaalse munasarjavähi tekkeks. Eelnimetatud geenide mutatsioonidel on suur penetrantsus – rinnavähi elupuhune tekke risk *BRCA1* mutatsiooniga isikul on kuni 90% ja munasarjavähi tekke risk kuni 62%. *BRCA2* mutatsioonid on seotud ka pankreasevähi ja meeste rinnavähiga – mutatsiooniga meestel on rinnavähi elupuhune kumulatiivne risk 7–8% (4).



Joonis 1. *BRCA1* mutatsiooniga perekond: autosoom-dominantselt pärandunud kasvajakasvajad nelja põlvkonna naistel, sh kaks mitmikkasvajaga pereliiget. Noorima põlvkonna kolmest õest on üks ilma mutatsioonita ja terve.

BRCA1 mutatsiooniga perekonna ja mitmikkasvajate näide on toodud joonisel 1.

Lisaks nimetatud geenidele on rinnavähi suure või mõõdukalt kasvanud riskiga seotud iduliini mutatsioonid ka sellistes geenides nagu *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*. Munasarjavähi risk on lisaks *BRCA1*, 2 geenile kasvanud *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* ja Lynch'i sündroomiga seotud geenide muutuste korral.

LYNCHI SÜNDROOM: GEENID MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 JA EPCAM

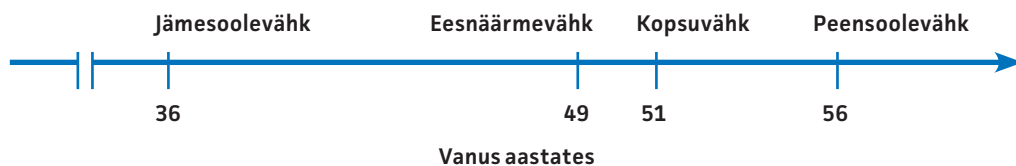
Päriliku mittepölvüpoosse jämesoolevähi ehk Lynch'i sündroomiga isikutel on rahvastiku keskmisest suurem risk mitmete kasvajate tekkeks. Suurim on tõenäosus haigestuda jämesoole ja endomeetriumi vähki, kuid keskmisest enam tekib mutatsiooni korral ka eesnäärme, munasarja, mao, kusetrakti, sapiteede, peensoole, kõhunäärme, rasunäärmete ja aju kasvajaid. Haigusriskid sõltuvad geenist, milles mutatsioon esineb, näiteks *MLH1* ja *MSH2* geeni mutatsiooniga naistel on jämesoolevähi risk 52–82% ning endomeetriumi vähi risk 25–60% (7). *MSH6* ja *PMS2* mutatsioonide korral on vastavad riskid väiksemad (10–26%). Lynch'i sündroomile on iseloomulik, et jämesoole pahaloomuline kasvaja areneb jämesoole adenomatoosse polüübi kaudu, polüüpe on jämesooles aga vähe ning nende eemaldamisega on võimalik vähkkasvaja kujunemist ennetada.

Mitmikkasvajate teket *MSH2* geeni mutatsiooniga patsiendil illustreerib joonis 2.

MEN SÜNDROOM: GEENID MEN1, RET JA PKAR1A

MEN (mitmikendokriinne neoplaasia, *multiple endocrine neoplasia*) sündroomi diagnoositakse juhul, kui kasvajast on samal isikul haaratud kaks või enam endokriinelundit. Olenevalt geenimutatsioonist eristatakse sündroomil kolme alatüüpi (8).

MEN1 geeni muutused põhjustavad 95%-l patsientidest kõrvalkilpnäärme hüperplaasiat, selle korral on patsientide vanus haigestumisel keskmiselt 25–35 aastat. 40%-l juhtudest kaasnevad pankrease ning 30%-l hüpofüüsi adenoomid, viimastest on sagedasim prolaktinoom. 4–10% patsientidest haigestub kopsu kartsinoidi (8).



Joonis 2. *MSH2* geeni mutatsioonist põhjustatud Lynchi sündroomiga mehe mitmikkasvajatesse haigestumine.

RET geeni mutatsioone ehk MEN2 sündroomi iseloomustab eelkõige medullaarse kilpnäärmevähi ja feokromotsütoomi koosesinemine. Olenevalt mutatsioonist jaotatakse MEN2 sündroom omakorda kolmeks alatüübiks: MEN2A, MEN2B (ehk MEN3) ja perekondlik medullaarne kilpnäärmevähk. Viimasel juhul areneb kilpnäärmevähk pigem keskeas, kuid sageli on kasvaja kahepoolne ja mitmekoldeline. Oluline on ka teada, et kui enamik pärilikest kasvajasündroomidest ei põhjusta vähkkasvajate teket lapseas, siis *RET* geeni mutatsiooni korral võib medullaarne kilpnäärmevähk alata ka eelkoolieas.

PKAR1A geeni mutatsioonid põhjustavad MEN1 sündroomiga sarnast kliinilist pilti, uuemas kirjanduses nimetatakse seda ka MEN4 sündroomiks (8).

HARVA ESINEVAD KASVAJASÜNDROOMID

Follikulaarsed ja papillaarsed kilpnäärmevähid on medullaarsetest sagedasemad ning enamasti sporaadilised kasvajakud, kuid noores eas tekkides ja eriti teiste kasvajate kaasnemisel peab arvestama ka väga kasuistiliste pärilike haigustega. Näiteks viitab noorel naisel munasarja strooma kasvaja ja follikulaarse kilpnäärmevähi koosesinemine DICER1 sündroomile. Haigust põhjustavad mutatsioonid *DICER1* geenis ning lisaks eelmainitud kasvajatele iseloomustavad sündroomi ka kilpnäärme adenoomid, pleuropulmonaalne blastoom, tsüstiline nefroom, silma eeskambri kasvajakud ja looteas tekkivad kopsukoe tsüstid, mis võivad tüsistada neonataalset perioodi (9).

MITMIKKASVAJAD AUTOSOOM-RETSESSIIVSE PÄRANDUMISE KORRAL

Juhul kui laps pärrib mõlemalt vanemalt geenivariandi, mis on seotud kasvajate tekke pärilikult suure riskiga, on tal suur tõenäosus vähki haigestuda juba lapseas.

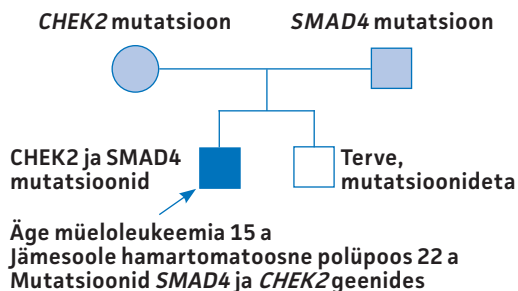
Neil juhtudel on tegemist kas sama geeni homosügootsete muutustega (mõlemal vanemal esineb täpselt sama mutatsioon, mille põhjuseks võib olla näiteks sugulusabielu) või liitheterosügootsete muutustega (mõlemal vanemal on sama geeni erinevad mutatsioonid).

Autosoom-retsessiivse pärandumise näiteks võib tuua CMMRD (*constitutional mismatch repair deficiency*) sündroomi, mis tekib juhul, kui lapse mõlemal vanemal esineb mutatsioon Lynchi sündroomi põhjustavas geenis ja laps pärrib mutatsiooni nii emalt kui ka isalt: *MSH6* geeni liitheterosügootse mutatsiooniga tütarlaps haigestus 10 aasta vanuselt ägedasse lümfoleukeemiasse ja 17 aasta vanuselt diagnoositi tal jämesoolevähk, mis tekkis jämesoole hulgiadenoomide foonil. Kuna *MSH6* geeni teatud heterosügootsed ehk ühes geenikoopias esinevad mutatsioonid ei põhjusta väga suurt riski jämesoolevähi tekkeks, ei ole sellistes peredes sageli varem Lynchi sündroomi kahtlustatud ega diagnoositud.

CMMRD sündroomi korral on kolm peamist lapsea kasvajat onkoloogilised kasvajakud (sagedamini mitte-Hodgkini lümfoom ja lümfoleukeemia), jämesoolevähk ning glioomid. Lisaks on neile patsientidele iseloomulikud pigmentatsioonihäired – nii hüper- kui ka hüpopigmenteerunud naha piirkonnad (10).

Autosoom-retsessiivselt päranduvate kasvajate korral on mutatsiooniga mehel ja naisel iga raseduse ajal kordusrisk päriliku kasvajasündroomiga lapse sünniks 25%. Kahjuks on osa neist sündroomidest seotud ka lapse vaimupuude ja teiste arenguhäiretega, mistõttu juhul, kui peres esinevad geenimuutused on varem tuvastatud ja paar soovib loote sünnieelset diagnostikat, on võimalik seda neile pakkuda.

Retsessiivselt päranduvatele kasvajasündroomidele on iseloomulik ka see, et perekonna anamneesis ei ole ebatavaliselt palju ega noori kasvajahageid, kuid nagu



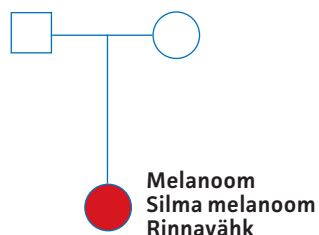
Joonis 3. Noolega märgitud patsiendi noores eas tekkinud mitmikkasvajaid võib seostada mõlemalt vanemalt päritud kasvajate teket soodustavate geenimutatsioonidega.

eelmises lõigus mainitud, kasvajaga lapse õdedel-vendadel on 25% risk sama probleemi avaldumiseks.

Joonisel 3 on näidatud ühe pere lastel kahe erineva geeni mutatsioonide pärandumine ja kasvajate teke.

UUSTEKKELISTEST IDULIINI MUTATSIOONIDEST TINGITUD KASVAJAD

Kõikides geenides võivad haigusseose- lised muutused tekkida ka *de novo* – s.t et mutatsioon on aset leidnud varases embrüonaalses perioodis või esinenud ühe vanema sugurakkudes mosaiiksena. Sellistel juhtudel, sarnaselt autosoom-retsessiivse pärilikkusega, ei ole pereanamneesis viiteid kasvajate pärilikule eelsoodumusele, küll on aga hulgikasvajatega patsiendi lastel 50% risk sama sündroomi tekkeks. Seega on mitmikkasvajate korral geneetilised uuringud näidustatud ka juhul, kui perekonnalugu ei viita pärilikule haigusele (vt joonis 4).



Joonis 4. *CHEK2* geeni 9.–10. eksoni deletsiooniga patsient ja temal esinenud kasvaja. Nn uusmutatsiooni korral ei pruugi teistel lähisugulastel kasvaja olla, mistõttu pereanamneesis ei viita pärilikule vähisündroomile.

KOKKUVÕTTEKS

Kasvajate teket soodustavate pärilike geenimuutuste uurimine on näidustatud mitmest aspektist:

- prognoosida saab täpsemalt haiguse kulgu ja võimalike metakroonsete kasvaja teket;
- geeninfo on abiks operatiivse ravi mahu otsustamisel;
- teatud juhtudel oleneb geenimutatsioonist keemiaravi valik;
- sugulaste geneetilisel uurimisel saab suure riskiga isikutele pakkuda süvendatud jälgimist ja võimaluse korral ka profülaktilisi kirurgilisi meetodeid;
- ilma mutatsioonita sugulased saab vabastada tarbetutest invasiivsetest uuringutest;
- lapsea vääringute ja vaimse alaarenguga kaasuvate kasvajasündroomide korral saab vanematele nende soovi korral pakkuda ka sünnieelset diagnostikat.

Mitmikkasvajate korral on pärilikkuse-uuringud või suunamine geneetiku vastuvõtule näidustatud kõikidel juhtudel, kui

- alla 60 aasta vanusel isikul on olnud kaks erinevat kasvajat või
- alla 70 aasta vanusel isikul on olnud kolm erinevat kasvajat (5).

Juhul kui konkreetse patsiendi puhul on raske otsustada pärilikkusuuringute vajalikkuse üle, tuleks arvestada tema lähisugulaste anamneesi – mida rohkem ja nooremas eas on suguvõsas kasvaja esinenud, seda suurema tõenäosusega võib tegemist olla päriliku eelsoodumusega.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Heredity and multiple primary cancers

Piret Laidre¹, Tiina Kahre^{1,2}

Persons with synchronous or metachronous primary cancers should be consulted by medical geneticist due to their higher risk of having a hereditary cancer syndrome.

In this article we describe some syndromes with multiple primary cancers diagnosed in Estonia: hereditary breast and

¹ Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Estonia, ² University of Tartu, Institute of Clinical Medicine, Department of Clinical Genetics

Correspondence to: Piret Laidre piret.laidre@kliinikum.ee

Keywords: hereditary cancer syndromes, germline mutations

ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, multiple endocrine neoplasia syndromes, DICER1 and constitutional mismatch repair deficiency syndrome. Also we explain the different heredity models connected to this tumours.

Genetic tests are helpful for giving more precise prognosis, accurate therapy and identifying the at risk relatives.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Vogt A, Schmid S, Heinemann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017;2:e000172.
2. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1190–6.
3. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017;123:1721–30.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2019. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
5. Whitworth J, Smith P, Martin J-E, et al. Comprehensive cancer-predisposition gene testing in an adult multiple primary tumor series shows a broad range of deleterious variants and atypical tumor phenotypes. *Am J Hum Genet* 2018;103:3–18.
6. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2018. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
8. Firth HV, Hurst JA. *Clinical Genetics and Genomics*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.
9. Durieux E, Descotes F, Mauduit C, et al. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch* 2016;468:631–6.
10. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium „Care for CMMRD“ (C4CMMRD). *Med Genet* 2014;51:355–65.

Regulaarne glükoosamiini tarbimine vähendab kardiovaskulaarset riski

Glükoosamiini kasutatakse laialdaselt osteoartroosi ja liigesevalu korral. USA ja Austraalia andmetel kasutab seda kuni 20% rahvastikust. Siiski on erinevaid arvamusi preparaadi efektiivsuse kohta artrooside ravis.

Katse- ja vaatlusuuringutes inimestel on näidatud glükoosamiini mõjusust kardiovaskulaarse riski vähendamisel. Loomkatsetes on näidatud C-reaktiivse valgu hulga vähenemist glükoosamiini toimel, samuti vähendab glükoosamiin glükolüüsi intensiivsust, toimides seega kui süsivesikuvaene dieet. Kirjel-

datud mehhanismid vähendavad kardiovaskulaarset riski.

Ühendkuningriigis tehti prospektiivne kliiniline uuring, kus osales 466 039 regulaarselt glükoosamiini kasutavat isikut, kel uuringusse arvamisel ei olnud esinenud kardiovaskulaarseid häireid. Püüti selgitada glükoosamiini tarvitamise mõju kardiovaskulaarsele riskile. Jälgimisperiood oli keskmiselt 7 aastat. Andmete analüüsil, kui jäeti arvestamata vaatlusaluste vanus, sugu, kehamassiindeks, eluviisi iseärasused ja toitumisharjumused, ilmnas, et glükoosamiini regulaarsetel kasutajatel on 15% võrra väiksem üldine kardiovaskulaarne risk. Sealjuures oli neil 22% võrra väiksem

kardiovaskulaarse surma, 17% võrra väiksem koronaarhaiguse ja 9% võrra väiksem insuldირisk. Glükoosamiini regulaarne kasutamine vähendas koguni 37% võrra kardiovaskulaarset riski suitsetajatel, mõjutamata sealjuures suitsetamisest tingitud kopsukahjustuse riski.

Kokkuvõttes kinnitas uuring regulaarse glükoosamiini tarvitamise soodsat mõju kardiovaskulaarsete häirete ennetusel. Siiski ei ole piisavalt tõenduspõhiseid andmeid, et soovitada kasutada glükoosamiini kardiovaskulaarsete häirete ennetuseks.

REFEREERITUD

Ma H, Li X, Sun P, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ* 2019;365:l1628.

LÜHIDALT