

# Onkoloogilised konsultatsioonid meditsiinigeneetikas: näidustused ja kliiniline praktika

Laura Roht<sup>1,2</sup>, Piret Laidre<sup>3</sup>, Tiina Kahre<sup>2,3</sup>, Katrin Õunap<sup>2,3</sup>

Pahaloomulised kasvajakud on üks sagedamini esinevaid terviseprobleeme tänapäeva ühiskonnas. Tulenevalt sellest tegelevad ka meditsiinigeneetikud oma töös onkogeneetiliste konsultatsioonidega järjest enam. Et suurenenud nõudlusega kaasas käia, on arenenud ka uuringuvõimalused ja meetodikad. Artikli eesmärk on anda ülevaade onkoloogiliste patsientide uuringuvõimalustest TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuses Tartus ja Tallinnas. Lisaks on käsitletud patsientide konsultatsioonile suunamist, uuringutaktikat lähtuvalt kasvaja tüübist ning sellest, kas tegemist on iduliini või somaatilise muutusega, ning uuringutest saadavat võimalikku kasu nii patsiendi kui ka tema lähisugulaste ja ka ühiskonna tasandil. Tegu on koolitusartikliga, milles on antud ülevaade kliinilise geneetika keskuse kliinilisest tööst ja kogemusest ning soovitusi, lähtudes teaduspõhistest diagnostika- ning ravijuhenditest.

Inimese risk haigestuda elu jooksul pahaloomulisse kasvajasse võib kirjanduse põhjal olla kuni 38,4% (1). Praktikas tähendab see, et vähemalt iga kolmas inimene haigestub elu jooksul. 2017. aastal oli Eestis Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel 8779 uut vähi esmasjuhtu (2). Geneetika aspektist olulisematest pahaloomulistest kasvajatest registreeriti samal aastal naistel 766 rinna- ja 135 munasarja- ning 357 käärsoolevähi, meestel aga 1125 eesnäärme- ja 282 käärsoolevähi esmasjuhtu (3). Geneetika vaatekohast võib kasvajakud tinglikult jagada kahte suurde rühma: sporaadilised ehk juhuslikud ehk mittepärilikud ning pärilikud kasvajakud. Pärilike pahaloomuliste kasvajakute osakaal kõigi vähkkasvajate hulgas on hinnanguliselt 5–10% (4). Artiklis kasutatud terminite seletus on toodud tabelis 1A ning meetodikad, nende seletus ja kasutamine onkogeneetikas tabelis 1B.

## KASVAJAGA PATSIENDI SUUNAMINE MEDITSIIINI-GENEETIKU KONSULTATSIOONILE

TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskusel on kaks üksust, kus tegeletakse onkoloogiliste patsientide ja nende sugulaste nõustamisega – üks Tartus ja teine Tallinnas. Patsiente suunavad geneetiku konsultatsioonile kõige enam onkoloogid, üld- ja onkokiirurgid, günekoloogid, harvem perearstid,

erinevate kõrvalerialadega lastearstid, sisearstid, hematoloogid jt. Alates 2020. aasta oktoobrist on e-konsultatsiooni teenusega, mis võimaldab perearstil eriarstidelt nõu küsida, liitunud ka meditsiinigeneetika eriala.

## Geneetilise konsultatsiooni põhimõtted onkogeneetikas

Näidustuste osas lähtutakse esmalt rahvusvahelistest juhenditest, põhiliselt NCCNi (*The National Comprehensive Cancer Network*) ja ESMO (*European Society of Medical Oncology*) juhenditest. Teiseks on päriliku rinna- ja munasarjavähi kohta välja töötatud TÜ Kliinikumi enda juhend, mille varasem versioon on ka avaldatud ning saab lähiajal uuendatud (5). Hiljuti ilmus Eesti Arstis ka rinnavähi personaalse preventiooni ülevaade (6). Lisaks on valminud päriliku kolorektaalvähiga seotud sündroomide käsitusjuhend, mis on samuti plaanis avaldada.

Nagu mujal meditsiinivallas on ka onkogeneetiliste konsultatsioonide puhul omal kohal arstikunst, mis siinsel juhul tähendab, et alati ei saa näidustuste puhul lähtuda vaid rangetest kriteeriumitest. Lisaks päriliku kasvajasündroomi tõenäosuse hindamisele konkreetsel patsiendil tuleb mõelda ka sellele, kas ja kuidas muutuks ravi- või jälgimistaktika sõltuvalt uuringutulemusest.

Eesti Arst 2021;  
100(10):555–563

Saabunud toimetusse:  
13.11.2020  
Avaldamiseks vastu võetud:  
14.07.2021  
Avaldatud internetis:  
25.10.2021

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus Tallinnas,

<sup>2</sup> TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,

<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus Tartus

Kirjavahetajaautor:  
Laura Roht  
laura.roht@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
pärilikud kasvajasündroomid, onkogeneetika, geneetilised uuringuvõimalused

Vahel on ravivaliku üle otsustamiseks või operatsioonimahu hindamiseks vajalik teha ka *cito!* geneetilisi uuringuid.

## Uuritava isiku valimine

Nagu geneetiliste konsultatsioonide puhul üldiselt kehtib ka onkoloogiliste patsientide nõustamisel kuldreegel, et võimaluse korral alustatakse uuringuid kasvajaga isikust, sest nii on kõige suurem tõenäosus pärilik geenivariant üles leida. Kui pereanamneesi põhjal jääb päriliku vähisündroomi kahtlus, kuid vähki põdenud lähisugulased on surnud, on

näidustatud ka konsultatsioonile pöördunud terve isiku uurimine. Ühe erandina võib siin näiteks tuua Lynch'i sündroomi, mille kahtluse korral alustatakse vahel uuringuid pereliikme kasvajakoe MMR-geenide (*mismatch repair genes*) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* immuunhistokeemilisest (IHC) uuringust ning selle alusel otsustatakse elusoleva terve pereliikme käsitluse edasine taktika.

## Kasvajaga isik

Geneetiliste uuringute tegemine on kindlasti näidustatud isikule, kellel endal on

**Tabel 1A.** Artiklis kasutatud terminid ning nende seletused

Termin	Seletus
Sporaadiline kasvaja	Juhuslik kasvaja, mis on tingitud koes paikset tekkinud geneetilisest muutusest ja seega järglastele ei pärandu.
Pärilik kasvaja	Pärilikest geneetilisest muutusest tingitud kasvaja, mille korral võivad muutused päranduda ka järglastele ning tingida geneetilise eelsoodumuse elu jooksul pahaloomulisse kasvajasse haigestumiseks, enamasti autosoom-dominantse (AD) pärikkusega.
Autosoom-dominantne (AD) pärandumisviis	Pärandumisviis, mille puhul ühes geenikoopias esinev muutus on piisav haiguse tekkeks.
DICER1 sündroom	Harva esinev pärilik kasvajasündroom, mille põhjuseks on muutused <i>DICER1</i> geenis ning mis tingib mitmete paha- ja healoomuliste kasvajate eelsoodumuse.
Lynch'i sündroom	Varasema nimetusega pärilik mittepolüpoosne kolorektaalvähk ( <i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC</i> ) on kõige sagedasem päriliku jämesoolevähiga seotud sündroom, mis moodustab 1–3% kõikidest kolorektaalvähi juhtudest.
Iduliini muutus	Kõigis keharakkudes esinev geneetiline muutus.
Somaatiline muutus	Vaid kasvajakoes esinev geneetiline muutus.
Mikrodeletsioon	< 5 megaaluspaari suuruse kromosoomimaterjali deletsioon ehk kadu.
<i>BRAF</i> geen (18)	B-Raf proto-onkogeen, mis osaleb MAPK (mitogeeni aktveeritud proteiini kinaas) / ERK (ekstratsellulaarne signaali reguleeritud kinaas) signaalirajas ning on seotud rakkude jagunemise, diferentseerumise ning sekretsiooniga. Haigusseoselised muutused selles geenis on seotud näiteks melanoomi, kilpnäärme- ning kolorektaalvähiga.
<i>KRAS</i> geen (18)	<i>KRAS</i> proto-onkogeen, mis kodeerib K-Ras valku, on seotud rakkude proliferatsiooni ning diferentseerumisega. Haigusseoselised muutused selles geenis on seotud näiteks kopsu adenokartsinoomi, pankrease duktaalse kartsinoomi ning kolorektaalse kartsinoomiga.
<i>NRAS</i> geen (18)	<i>NRAS</i> proto-onkogeen, mis kodeerib N-Ras valku, mis on peamiselt seotud rakujagunemise reguleerimisega. Haigusseoselised muutused selles geenis on seotud näiteks somaatilise pärasoolevähi ja follikulaarse kilpnäärmevähiga, aga ka autoimmuunse lümfoproliferatiivse sündroomi ning juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga.
<i>EGFR</i> ehk epidermaalse kasvufaktori retseptori geen (18)	<i>EGFR</i> kodeerib epidermaalse kasvufaktori retseptorit, mille kaudu signaalseeritakse rakkude kasvu, jagunemist ning ellujäämist. Haigusseoselised muutused selles geenis on seotud näiteks jämesoole ning kopsu adenokartsinoomidega.
Perekondlik segregatsioon	Lähisugulaste geneetiline uurimine.
<i>Base excision repair</i> 'i (BER) mehhanism	DNA parandusmehhanism, mis lõikab välja vale aluspaari ja asendab selle õigega.
Polügeenne riskiskoor (PRS)	Paljudel genomis esinevatel ühenukleotiidsetel polümorfismidel põhinev arvutuslik näitaja.
PARP ensüümid	Polü-ADP-riboos-polümeraasi ( <i>poly(ADP-ribose)</i> polymerase) ensüümid, mis aktiveeritakse DNA kahjustumisel ning mille roll on ühe- ja kaheaheelaliste DNA katkete parandamine BERi-mehhanismi teel.
Homoloogne rekombinatsioon	DNA parandusmehhanism eelkõige DNA kaheaheelaliste katkete parandamiseks, et säilitada genoomi terviklikkus.

olnud mitmeid kasvajaid ja/või leitakse kasvaja noores eas, enne 50. eluaastat, kuid pereanamneesis vähkkasvajaid teadaolevalt ei esine.

Sõltumata konkreetsest olukorrast on meditsiinigeneetiku ülesanne anamneesi, pereanamneesi, eelnevalt tehtud uuringute ning objektiivse leiu alusel hinnata, kui tõenäoline on päriliku kasvajasündroomi esinemine perekonnas, ja sellest lähtuvalt otsustada, kas ja millises mahus on geneetilised uuringud patsiendile näidustatud. Tabelis 2 on toodud näidustused, mille korral soovitakse suunata patsient meditsiinigeneetiku konsultatsioonile. E-konsultatsioon võimaldab ka perearstil päriliku kasvajasündroomi kahtlusega isikute käsitlemise asjus meditsiinigeneetiku konsulteerida.

Rääkides konsultatsioonile suunamisest, ei saa mainimata jätta linnadevahelist põhimõttelist erinevust. Tartu praktika kohaselt tellivad paljud eriarstid (eelkõige onkoloogid ja hematoloogid) vajalikud geneetilised uuringud ise ning leiu korral suunavad patsiendi enamasti nõustamiseks edasi meditsiinigeneetiku juurde, kes seejärel tegeleb juba teiste perekonnaliikmetega laiemalt. Sellise praktika taustaks on kindlasti kliinikumi erinevate üksuste töötamine samas haigla infosüsteemis ning seetõttu on ka uuringute tellimine ja logistika lihtne. Tallinnas, kus erinevad haiglad kasutavad erinevaid haigla infosüsteeme, toimub nii onkoloogilise patsiendi geneetiline uurimine kui ka nõustamine enamasti meditsiinigeneetiku juhtimisel. Oluline on mainida, et molekulaargeneetilisi uuringuid

**Tabel 1B.** Artiklis kasutatud meetodikad, nende seletused ning kasutusala artikli kontekstis

Metodid ja nende seletused	Kasutusala onkogeneetikas
MMR-geenide immuunhistokeemiline (IHC) analüüs. MMR-geenid ekspresseeruvad ehk värvuvad alati normaalse jämesoole limaskestas krüptepiteeli tuumades ja mutatsioonide puudumisel tuumorirakkude tuumades. Esineb nii ühe kui ka mitme geeni mutatsioone, mistõttu soovitakse alati määrata kõigi 4 geeni ekspressioon.	Lynchi sündroomi diagnostika.
Mikrosatelliitide ebastabiilsus ( <i>microsatellite instability</i> ) ehk MSI tingib eelsoodumuse mutatsioonide tekkeks ning tuleneb enamasti sellest, et DNA MMRi ( <i>mismatch repair</i> ) süsteem, millel on oluline roll genoomse stabiilsuse tagamisel, ei tööta.	Artikli kontekstis eelkõige Lynchi sündroomi diagnostika.
Järgmise põlvkonna sekveneerimine ( <i>next generation sequencing</i> , NGS), mis sarnaneb Sangeri sekveneerimise tehnikaga ning mille aluseks on kapillaarne elektroforees. Erinevalt Sangeri sekveneerimisest võimaldab NGS protsessi eri etapid liita ja niimoodi paralleelselt miljoneid reaktsioone läbi viia.	<i>TruSight Hereditary Cancer</i> 'i (TSHC) paneel ja <i>TruSight Oncology 500</i> alusmeetodika.
Sangeri sekveneerimine ehk geeni järjestamine nukleotiidi tasemel.	Peres teadaoleva geenimuutuse määramine lähisugulastel.
<i>TruSight Hereditary Cancer</i> 'i (TSHC) paneel, mis põhineb NGSi-metoodikal ning võimaldab määrata iduliini muutusi 113 geenis, mis on seotud pärilike kasvajasündroomidega.	Eelkõige pärilike soliidtuumorite diagnostika.
<i>TruSight One Expanded</i> 'i (TSO) paneel, mis põhineb NGSi-metoodikal ning võimaldab määrata 6700 geeni muutusi.	Eelkõige kasutatakse, kui TSHC-uuring on leiuta või kahtlustatakse kindla geeni muutust, mida TSHC geenipaneelil ei ole.
MLPA ( <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i> ) analüüs, millega siinses kontekstis detekteeritakse eelkõige geenide koopiaarvu muutusi.	Rutiinselt eelkõige Lynchi sündroomi diagnostika või juhul, kui on kahtlus konkreetse geeni koopiaarvu muutuse suhtes.
Karütüpiseerimine ehk klassikaline kromosoomianalüüs, mille tulemusena saadakse kromosoomivalem ehk karütüüp.	Eelkõige hematoloogilised kasvajakad.
FISH ( <i>fluorescence in situ hybridisation</i> ) analüüsil kasutatakse väikeseid DNA molekule (enamasti 100 000 – 600 000 aluspaari), mis on fluorestseeruva märgisega seotud ning mis kromosoomipreparaadi töötlemisel seostuvad ainult kindla kromosoomipiirkonnaga.	Eelkõige hematoloogilised kasvajakad.
Submikroskoopiline kromosoomianalüüs võimaldab määrata DNA tasemel päriliku materjali hulga muutust.	Harva soliidtuumorite puhul, näiteks siis, kui on kahtlus mõne mikrodeletsiooni sündroomi suhtes, mis võib tingida ka teatud pahaloomuliste kasvajakate eelsoodumust.
<i>TruSight Oncology 500</i> paneel, mis põhineb NGSi-metoodikal ning võimaldab määrata somaatilisi muutusi 500 geenis.	Somaatiliste mutatsioonide diagnostika kasvajakoes, mis võib olla oluline nii diagnostika kui ka ravi seisukohast.

saavad tellida kõik eriarstid ka ise, täites vastava elektroonse või paberil saatelehe (7). Üha enam suunavad lisaks eriarstidele ka perearstid nii Tartus kui ka Tallinnas vähkkasvajate tõttu pereanamneesis ja/ või patsiendi enda soovil inimesi geneetiku vastuvõtule.

## Terve isik

Tervest isikust alustatakse geneetilisi uurin- guid enamasti siis, kui pereanamneesi põhjal on kahtlus päriliku kasvajasündroomi esine- mise suhtes suguvõsas, kuid pereliikmed, kellel on kasvaja olnud, on kas surnud, ei ole mingil muul põhjusel kättesaadavad või ei ole uuringutest huvitatud. Laiemas plaanis tehakse tervetele isikutele uuringuid selleks, et selgitada, kas isiku suguvõsas esineb teadaolev pärilik geenimuutus või mitte (perekonklik segregatsioon). Sellest lähtuvalt saab talle vajadusel korraldada süvendatud jälgimise.

## Laste testimine

Pärilike kasvajasündroomide suhtes, millega seotud kasvajakud tekivad täiskasvanueas, alaealisi reeglina ei testita. Samas, nagu igal reeglil, on ka sellel erandeid. Näiteks kui suguvõsas on esinenud kasvajaid juba 20. eluaastates ning on teada, et tegemist on päriliku kasvajasündroomiga, siis üldiste soovitusete kohaselt peaks olenevalt konkreetsest sündroomist lapsi testima 2–10 aastat nooremas eas, kui lähisugulasel kasvaja tekkis. Seetõttu testitakse teatud juhtudel ka lapsi ja teismelisi, et vajaduse korral nende jälgimist võimalikult varakult alustada.

On ka selliseid pärilikke kasvajasünd- roome, mille korral võib peale kasvajate esineda juba lapseas ka muid kliinilisi prob-

leeme, millele on oluline tähelepanu pöörata. Näiteks võib siin tuua DICER1 sündroomi, mis on harva esinev pärilik kasvajasünd- room. Sellega seotud pleuropulmonaalne blastoom on üks sündroomi patognoo- milistest tunnustest. Kuna kopsutsüstide olemasolu võib neonataalses perioodis tekitada hingamisprobleeme, võiksid sellised lapsed sündida kõrgema etapi haiglates ning olla geneetiliselt uuritud ja jälgimisel võimalikult varasest east, kuna see kasvaja avaldub kõige sagedamini kuni 7aastastel. Geneetiline testimine soovitatakse teha võimaluse korral ajavahemikul sünnist neljanda elukuuni, et järgnevat sõeluuri- mist alustada vaid riskilastel (8). Ka laste testimise üle otsustamiseks on perearstile abiks e-konsultatsiooni võimalus.

Teise näitena võib tuua samuti harva esineva oligodontia-kolorektaalvähi sünd- roomi, mille tekkepõhjuseks on haigusseose- lised geenivariandid *AXIN2* geenis. Sellistel patsientidel võivad esineda hüpo- (1–6 jäävhamba puudumine) või oligodontia (6 ja rohkema jäävhamba puudumine), gastro- intestinaalsed polüübid, erinevad pahaloo- mulised kasvajakud, ektodermaalne düsplaasia ning võimaliku ühe tunnuseks ka huule ja/ või suulaelõhe. Ka siin võib konsultatsioonile sattuda laps eelkõige oligo- või hüpodontia tõttu, kasvajariskidega seotud jälgimist alustatakse tavaliselt 18. eluaastast.

## SAGEDAMINI KONSULTEERITAVATE KASVAJARÜHMADE UURINGUVÕIMALUSED

### Rinna- ja/või munasarjavähk

Rinnavähk on naistel kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja, selle kumulatiivne risk Eesti naistel 74. eluaastaks on WHO andmetel 6,69% (9). Päriliku rinnavähi korral võib sõltuvalt geenimuutusest risk ulatuda kuni 60%-ni ja enam (10). Muna- sarjavähk on naistel küll harvemini esinev kasvaja, kuid pärilike vormide korral võib risk samuti sõltuvalt konkreetsest geenist küündida kuni 62%-ni.

Alates 2015. aastast on kliinilise genee- tika keskuses võimalik patsiente uurida päri- liku vähi kahtluse korral multigeense vähi- paneeliga (*TruSight Cancer*, TSC, Illumina), mis varem hõlmas 94 pärilike kasvajatega seotud geeni, kuid juulist 2020 on uuritavate geenide arv suurenenud 113-ni (*TruSight*

**Tabel 2.** Sagedasemad meditsiinigeneetika konsultatsioonile suunamise näidustused päriliku kasvajasündroomi kahtluse korral. Need näidustused ei rajane konkreetsetel ravijuhenditel, vaid soovitusi on antud kliinilise geneetika keskuse kogemusest lähtudes

#### Meditsiinigeneetika vastuvõtule suunamise näidustused

Rinna-, jämesoole- või endomeetriumi vähk < 50 a

Munasarjavähk olenemata vanusest

Mehe rinnavähk olenemata vanusest

Sama paikme kasvajakud lisaks uuritavale ka mitmel lähisugulasel

Lapsea pahaloomulised kasvajakud

Kaks või rohkem pahaloomulist kasvajat alla 60 a vanusel patsiendil

*Hereditary Cancer*, TSHC, Illumina). TSC ja TSHC geenipaneelid põhinevad järgmise põlvkonna sekveneerimise (*Next Generation Sequencing*, NGS) meetodikal.

Päriliku rinna- ja/või munasarjavähi kahtluse korral oli siiani võimalik valida TSHC alampaneel päriliku rinna- ja munasarjavähiga seotud geenide (19 geeni) uurimiseks. Alates käesoleva aasta septembrist on pärilike kasvajate diagnostikaga seotud analüüsid koondatud üheks analüüsiks, alampaneele enam ei eristata ning olulisi geenimuutusi otsitakse kõigist 113 geenist. Analüüsi tellimine ning tõlgendamine käib näidustuse ehk antud kontekstis vähipaikme põhiselt. Lisaks võimaldab spetsiaalne programm (DeCON) samaaegselt hinnata ka *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CDH1* ning *TP53* geeni harvem esinevaid koopiaarvu muutusi. Kuni 2019. aastani tehti TSC geenipaneeli järel rutiinselt *BRCA1*, *BRCA2* ning *CHEK2* geeni MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) analüüs, millega tuvastati koopiaarvu muutusi vastavates geenides.

2020. aastal tehti kliinilise geneetikakeskuse molekulaardiagnostika laboris kokku 827 vähipaneeli analüüsi. Selle uuringu maht kasvab stabiilselt aasta-aastalt. Tabelis 4 on toodud rinna- ja munasarjavähi, kolorektaalvähi ning teiste paikmete leidude hulk nii kasvajaga patsientidel kui ka tervetel pereliikmetel. 2020. aastal leiti rinna- ja/või munasarjavähi tõttu TSHC-paneeliga analüüsitud patsientidest pärilik geenimuutus ligi veerandil juhtudest (24,1%) ja 12,5%-l tervetest isikutest leiti eelsoodumus nimetatud kasvajate tekkeks. Aktiivselt jälgides on võimalik nende kasvajate teket ennetada või vähemalt varem avastada. Ka teiste geenipaneelide kasutamisel on leitud sarnast tulemuslikkust (11).

### Seedetrakti polüpoosid

Seedetrakti polüpoosid on samuti üks enam konsulteeritavatest onkogeneetilistest probleemidest. Sagedamate sündroomide hulka kuuluvad näiteks perekondlik adenomatoosne polüpoos oma erinevate vormidega, juveniilne polüpoos, Peutz-Jeghers'i sündroom jt. Enamiku pärilike polüpoosisündroomide korral algavad uuringud TSHC geenipaneeliga, kui just patsiendi lähisugulasel pole eelnevalt geenivariant tuvastatud ning saab piirduda Sangeri sekveneerimisega. TSHC alampaneelina

oli varem võimalik valida pärilike kolorektaalvähisündroomide geenimutatsioonide paneel, mis hõlmas kokku 20 geeni, seega lisaks eespool mainitud Lynch'i sündroomi geenidele ka *APC*, *ATM*, *BMPR1A*, *CHEK2*, *GALNT12*, *GREM1*, *KIT*, *MSH3*, *MUTYH*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11* ning *TP53* geeni. Nagu eelnevalt mainitud, on nüüd alampaneelid koondunud üheks analüüsiks, analüüsimisel lähtutakse vähipaikmest ning vastuse saab kõigi 113 geeni kohta. Teatud juhtudel tehakse lisaanalüüsina erinevate geenide MLPA-analüüs.

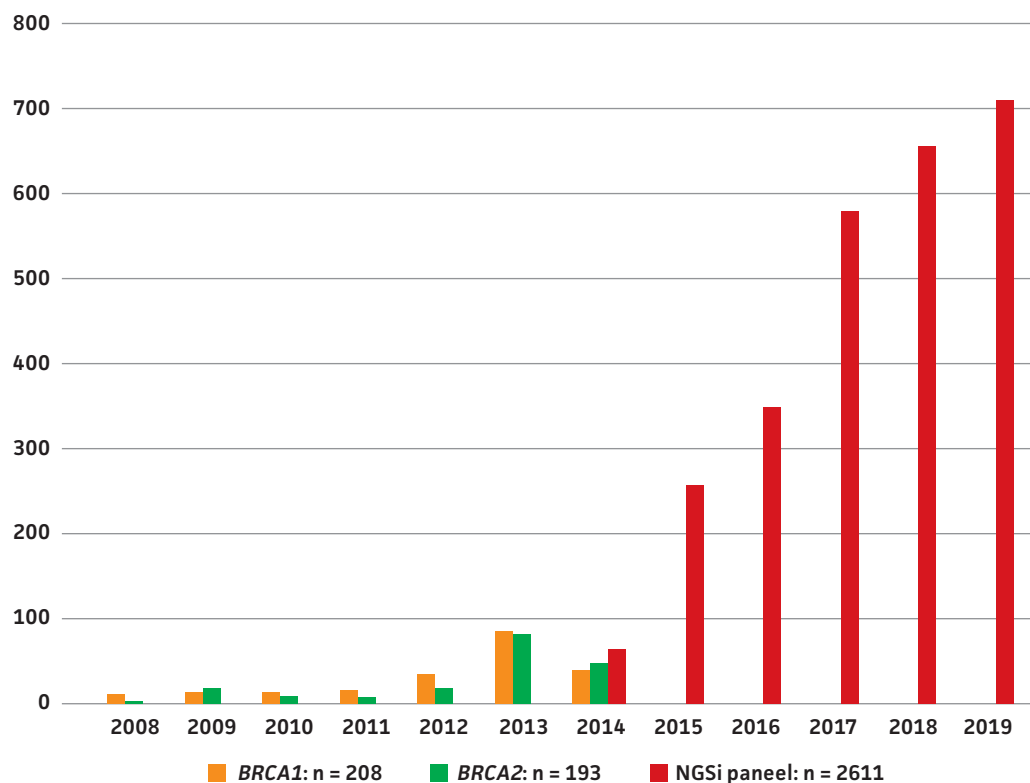
Vajaduse korral, kuigi siiani harva, kasutatakse ka *TruSight One Expanded*'i (TSO, Illumina) geenipaneeli, mis katab kokku 6700 geeni. TSO geenipaneeli valimise põhjuseks on enamasti see, et TSHC geenipaneelil vastavad geenid kas puuduvad või ei ole TSHC geenipaneelil pärilikke geenimuutusi leitud, kuid püsib päriliku polüpoosisündroomi kahtlus uuritava patsiendil või tema lähisugulasel. Näiteks võib selles rühmas tuua eespool mainitud *AXIN2* geeniga seotud haigusseoselised variandid, mida seostatakse hüpo- või oligodontia esinemise ning kolorektaalvähi riski kasvuga. TSHC geenipaneelil see geen puudub. 2020. aastal tehtud vähipaneeli analüüsidel leiti 16,1%-l kolorektaalvähi patsientidest mingi pärilik geenimuutus ning enam kui veerandil (27,5%) tervetest isikutest tuvastati kolorektaalvähi eelsoodumust tingiv pärilik geenimuutus (vt tabel 3).

Võrreldes näiteks rinna- ja munasarjavähiga, mille testide koguhulk oli aastas 500, on kolorektaalvähi geneetilisest aspektist liiga vähe uuritud – 2020. aastal tehti kolorektaalvähi patsientidele vähipaneeli analüüs vaid 56 korral. Kuna aastas haigestub Eestis kolorektaalvähi ligikaudu 800–1000 inimest ja 5–10%-l neist (40–100 isikut) on tegu päriliku kasvajasündroomiga, on selge, et selliste patsientide rühmas on geneetilistele uuringutele veel palju ruumi.

### Lynchi sündroom (LS)

Lynchi sündroomi põhjuseks on iduliini muutused MMR ja/või *EPCAM* geeni(de)s. Selle sündroomi korral on eelkõige suur kolorektaalvähi (kuni 52%) ning naistel endomeetriumi vähi (kuni 57%) tekke risk (12). Lynch'i sündroomi kahtluse korral alustatakse uuringuid samuti multigeense vähipaneeliga (TSHC). Erinevalt rinna- ja munasarjavähist kasutatakse endiselt





NGS – järgmise põlvkonna sekveneerimine (*next generation sequencing*)

**Joonis 1.** Molekulaargeneetiliste testide maht aastatel 2008–2019 rinna- ja munasarjavähiga patsientidel ja nende pereliikmetel TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse andmete põhjal.

### DIAGNOSTILINE ALGORITM SÕLTUVALT GEENIVARIANDI ESINEMISEST KAS IDULIINIS VÕI SOMAATILISENA

Kasvaja tekkega seotud geenimuutused saab laias laastus jagada kaheks: iduliini ja somaatilised muutused.

#### Iduliini muutused

Iduliini muutused esinevad inimese kõikides keharakkudes ning seetõttu on neid võimalik määrata ka mittekasvajalisest koest, näiteks verest. Enamikul pärilike kasvajasündroomi juhtudest on patsient konkreetse pahaloomulis(t)e kasvaja(te) eelsoodumusega seotud geenivariandi pärinud ühelt oma vanematelt. Harva tuleb ette olukord, kus patsiendil esinev geenivariant on tekkinud *de novo* ehk uustekeliseks. Sel puhul on väga tõenäoline, et patsiendi vanemad seda geenivarianti ei kannu või väga väikese tõenäosusega (*ca* 1%) esineb see variant emma-kumma vanema sugurakkudes mosaiiksena (vaid osas sugurakkudes).

Iduliini muutusi määratakse praegu peamiselt TSHC geenipaneeli ehk NGSi meetodikat, harvem Sangeri sekveneerimist kasutades. Viimast kasutatakse juhul, kui lähisugulasel on varasemast geenivariant juba teada ning patsienti tahetakse uurida sellesama geeni konkreetse variandi suhtes. Veel ligi 10 aastat tagasi kasutati üksikute geenide sekveneerimist põhilise diagnostilise meetodina. Nagu eelnevalt mainitud, kasutatakse onkoloogilistel patsientidel iduliini geenivariantide määramiseks vajaduse korral ka TSO geenipaneeli, kuid seda tuleb siiski pigem harva ette.

#### Somaatilised muutused

Somaatilised muutused esinevad siinses kontekstis vaid kasvajakoe rakkudes ning ei ole enamasti pärilikud. Teatud juhtudel võib sellest, kas tegemist on iduliini või somaatilise muutusega, sõltuda ravivalik. Nii näiteks on *BRAF* geeni mutatsiooniga V600E seotud melanoomi korral *BRAF* (B-Raf seriin-treoniinkinaasi) ja *MEK* (mitogeeni aktiveeritud proteiini kinaasi) inhibiitoreid

kasutades pikaajaline raviefekt parem (14). *BRAF* geeni samal variandil on oluline roll ka sporaadilise kolorektaalvähi tekkes.

Lisaks *BRAF* geenile saab kliinilise geneetika keskuses määrata näiteks *EGFR* geeni muutusi, mis on kõige enam seotud väikerakulise kopsuvähiga, ning *NRAS* ja *KRAS* geeni somaatilisi muutusi, mis on sagedased nii kolorektaal-, kopsu- kui ka kõhunäärmevähi korral. Sellise metastaatilise kolorektaalvähi puhul, mis on seotud *NRAS* ja *KRAS* geeni aktiveerivate variantidega, on mitmetes uuringutes näidatud, et EGFR-i vastane ravi ei ole efektiivne või võib tingida isegi kasvaja progresseerumise (15).

2020. aasta jaanuarist on kliinilise geneetika keskuses võimalik määrata ka ligi 500 geeni somaatiliste mutatsioonide esinemist kasvajakoe paneeliga *TruSight Oncology 500* (Illumina). See analüüs on välja kasvanud eelkõige onkoloogide initsiatiivist ja vajadusest leida kasvajatele võimalikult personaliseeritud ravi. Ilmselt selle analüüsi kasutus tulevikus suureneb, kuid praegu jääb selle tellimine arvatavasti pigem raviarstide (onkoloogid, onkokiirurgid, hematoloogid jt) pärusmaaks, kes selle alusel raviotsuseid teevad.

Järjest enam räägitakse ka polügeensetest riskiskooridest (PRS) ehk paljudel genoomis esinevatel ühenukleotiidsel polümorfismidel põhinevast arvutuslikust riskinäitajast. NCCNi juhendi järgi on PRSi kasutamine oluliste piirangutega ja praegu ei soovitata neid kliinilises praktikas kasutada (10). PRS ei ole seni jõudnud ka ei Euroopa Liidu ega USA erinevate vähi-paikmete erialastesse ravijuhenditesse. Ka Eestis kasutatakse PRSi ainult Eesti geenivaramu algatatud teadustöö tegemiseks, sest kliinilises meditsiinis laialdasemaks kasutamiseks ei ole need testid veel piisavalt valideeritud, et nende põhjal rakendada konkreetseid ennetusmeetmeid.

## GENEETILISTE UURINGUTE EESMÄRK JA VÕIMALIK KASU

### Kasu patsiendile

Kui patsiendil on pahaloomuline kasvaja, siis saab uuringute abil enamasti öelda, kas tegemist on päriliku kasvajaga ja sellega seotud sündroomiga või mitte. Vahel võib see muuta patsiendi ravi- ja/või jälgimistaktikat. Näitena saab siinkohal kasutada kõige sagedasemat pärilikku kasvajasündroomi,

milleks on *BRCA1* ja *BRCA2* geeni muutustega seotud pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom. Nimetatud geenide haigusseostest variantidest tingitud retsidiveerunud munasarjavähi ning teatud juhtudel ka metastaseerunud rinnavähi korral kasutatakse geenispetsiifilise ravina PARP (*Poly (ADP-ribose) Polymerase*) inhibiitoreid. Kui *BRCA1* või *BRCA2* geenid on patogeenne variant, siis ei toimi rakus üks kahest DNA parandusmehhanismist – homoloogne rekombinatsioon. PARP inhibiitorite kasutamisel *BRCA1* või *BRCA2* geenimuutusega seotud vähkide puhul ei saa toimida kumbki parandusmehhanism, mis tingib vähiraku surma sünteetilise letaalsuse indutseerimise kaudu (16).

*BRCA* geenide iduliini muutuste korral on naistele soovi korral näidustatud mõlema rinnanäärme eemaldamine samas etapis alustatava või hilisema rindade taastamisega. Lisaks kaasneb päriliku rinna- ja munasarjavähi korral naistel munasarja-, munajuha- ning peritoneaalvähi suurenenud risk, mistõttu soovitatakse rinnanäärmete eemaldamise kõrval esimese valikuna profülaktilist salpingo-ooforektoomiat ehk munasarjade ja munajuhade eemaldamist peale (soovitud) laste sünnitamist ja/või 30. või 40. eluaastates (sõltuvalt geenist).

### Negatiivne uuringutulemus pahaloomulise kasvajaga isikul

Vahel, kui pärilikke geenivariante ei leita, kuid siiski jääb kahtlus päriliku vähisündroomi esinemise suhtes perekonnas, või on leitud muutuste haigusseoselisis ebaselge, on oluline inimesi edaspidi jälgida. Selleks kutsutakse tavaliselt patsient mõne aasta pärast vastuvõtule tagasi, et vaadata üle ajakohastatud teaduskirjandus ning selgitada, kas eelnevalt leitud geenivariandi haigusseoselisisuse hinnang on muutunud või on tekkinud täiendavaid geneetilisi uuringuvõimalusi.

### Kasu patsiendi lähisugulastele

Kui patsiendil on tegu pärilikust kasvajasündroomist tingitud kasvajaga, siis selgitatakse välja perekonnaliikmed, kes vajaksid geneetilisi uuringuid ja nõustamist. Vahel võib konsulteeritavate sugulaste arv ulatuda mitmekümneni, seda illustreerib hästi perekondliku adenomatoosse polüpoosi avaldatud haigusjuht (17). Kui lähisugulased kannavad sama geenivarianti, on



neile samuti näidustatud jälgimine konkreetse sündroomi jälgimisseemi kohaselt ja vajaduse korral profülaktilised operatsioonid. Päriliku kasvajasündroomiga pere liikmetest ligi pooltele, kes perekondlikku geenivarianti ei kannu, saab aga edastada rõõmustava sõnumi, et nemad noores eas pahaloomulisse kasvajasse haigestumise pärast suure tõenäosusega muretsema ei pea. See võimaldab enamasti vähendada stressitaset ja murekoormat ka patsiendi lähedastel ning vältida mittevajalike lisauringute tegemist, mis vähendab ka meditsiinisüsteemi koormust ja asjatuid kulutusi.

## KOKKUVÕTE

Onkogeneetilised konsultatsioonid moodustavad järjest suureneva osa kõikidest meditsiinigeneetilisest konsultatsioonidest. Viimase aastakümne jooksul edasiarenenud meetodid ning uuringuviisid võimaldavad meditsiinigeneetikutel oma tööd teha kiiremini ja saada varasemaga võrreldes sama ajaga rohkem geneetilist infot. Lisaks pakuvad need uuringud vahel spetsialistidele raviotsuste tegemiseks vajalikku alusinfot. Lähtudes konkreetsest patsiendist, on oluline mõelda optimaalse uuringutaktika kasutamisele. Eelnevat arvesse võttes on meditsiinigeneetikal kui erialal kindlasti ka tulevikus onkoloogiliste patsientide uurimisel jätkuvalt oluline roll. Geneetiliste uuringute tulemus võib mõjutada inimesele kohaldatavat jälgimistaktikat, ravivalikut ja/või operatsiooni ulatust ning tema lähisugulaste jälgimistaktikat. Geneetilistel uuringutel on järjest suurenev roll

pahaloomuliste kasvajate ennetamise, ravi ning suremuse seisukohast. Tavapraktika alusel tulevad lähisugulased otse geneetiku konsultatsioonile, info edastamise eest pereliikmetele vastutab uuritud isik.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

## TÄNUSÕNAD

Autorite uurimistööd on rahastanud Eesti Teadusagentuur (grant PRG471).

## SUMMARY

### Oncological consultations in clinical genetics: indications and clinical practice

Laura Roht<sup>1,2</sup>, Piret Laidre<sup>1</sup>, Tiina Kahre<sup>1,2</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Nowadays, cancer is one of the most frequent health problems in developed societies. Because of this, increasingly more oncogenetic consultations are carried out each year by medical geneticists. To fulfil the need, novel methodologies and options have been introduced in the field. This article aims to give an overview of the possibilities of oncogenetic testing in Tartu University Hospital's Department of Clinical Genetics. It also deals with topics like referral to consultations, tactics and methods depending on the tumour type, and the potential benefit to the patient and his or her family members from the societal point of view.

<sup>1</sup> Department of Clinical Genetics, University of Tartu; United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Department of Clinical Genetics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Laura Roht  
laura.roht@kliinikum.ee

Keywords: hereditary cancer syndromes, oncogenetics

## KIRJANDUS/REFERENCES

- National Cancer Institute. www.cancer.gov.
- Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
- Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. <https://statistika.tai.ee/>.
- Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apossos A, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer* 2019, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5756-4>.
- Tigane T-L, Laidre P, Joost K jt. Päriliku rinna- ja munasarjavähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend. *Eesti Arst* 2009;88:756–60.
- Padrik P, Tõnisson N. Rinnavähi personaalse preventsiiooni vajadus ja võimalused. *Eesti Arst* 2020;99:147–56.
- Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse koduleht. <https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/saatelehed>.
- Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, et al. DICER1 and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res* 2016;24:2251–61.
- Global Cancer Observatory. [gco.iarc.fr](http://gco.iarc.fr).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf).
- Pajusalu S, Õunap K. Geneetika kliinilises meditsiinis nüüd ja tulevikus. *Eesti Arst* 2019;98:270–6.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
- Iino H, Simms L, Young J, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* 2000;47:37–42.
- Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol* 2017, DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.104>.
- Atreya CE, Yaeger R, Chu E. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: from current standards to future molecular targeted approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:246–56.
- Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers (Basel)* 2018, DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10120487>.
- Laidre P, Soplepmann J, Uibo O, jt. Perekondlik adenomatoosne polüpoos: ülevaade ja ühe perekonna haigusjuht. *Eesti Arst* 2015;94:38–43.
- My Cancer Genome. [www.mycancergenome.org](http://www.mycancergenome.org).