

Kinnitas:	Andres Kotsar	Juhatuses liige, ravijuht	31.01.2022
Koostas:	Peeter Padrik Kersti Kallak Piret Laidre Tiina Kahre Kaarel Nurk Laura Roht	Vanemarst-õppejõud onkoloogia erialal Arst-õppejõud onkoloogia erialal Vanemarst-õppejõud meditsiinigeneetika erialal Vanemarst-õppejõud pediaatria erialal Arst-resident Meditsiinigeneetik	19.01.2022
	Ees- ja perekonnanimi	Ametikoht	kuupäev

PÄRILIKU RINNA- JA MUNASARJAVÄHI KÄSITLUSJUHEND

EESMÄRK

Käesoleva juhendi eesmärgiks on tagada ühtne ja nõuetele vastav päriliku rinna- ja munasarjavähi diagnostika ja ravi.

KEHTIVUS

Käesolev juhend kehtib SA Tartu Ülikooli Kliinikumi pahaloomuliste kasvajate käsitlemisega kokku puutuvates struktuuriüksustes.

VASTUTUS

Juhendi rakendamise eest vastutavad kliinikute juhid ja kliinikumi ravijuht. Vahetu vastutus korrekse haiguse käsitlemise eest on raviarstil.

TEGEVUSKIRJELDUS

1. DIAGNOSTIKA

Geneetiline testimine päriliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga seotud geenivariantide suhtes on näidustatud järgmistel juhtudel:

1.1. Terved kõrge perekondliku riskiga:

- 1.1.1. Suguvõsas on teada pärilik rinna- ja/või munasarjavähki tekitav geenivariant;
- 1.1.2. Suguvõsas on ühel isikul olnud ≥ 2 primaarset rinnavähki (haigestumine olenemata vanusest);
- 1.1.3. Suguvõsas on ≥ 2 isikul olnud primaarne rinnavähk (samal perekonnas);
- 1.1.4. Suguvõsas diagnoositud ≥ 1 isikul munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja);
- 1.1.5. 1. või 2. astme sugulasel on diagnoositud rinnavähk ≤ 50 -aastaselt;
- 1.1.6. Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud ≥ 3 juhtu järgnevat (eriti noores eas haigestumine): pankreasevähk, metastaseerunud või kõrge/väga kõrge riski grupi eesnäärmevähk, sarkoom, neerupealise vähk, ajukasvaja, endomeetriumivähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, dermatoloogiline manifestatsioon ja/või makrotsefaalia; hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk;
- 1.1.7. Suguvõsas on meessoost isikul esinenud rinnavähk;
- 1.1.8. Täidetud on geneetilise testimise näidustuse kriteeriumid, kuid geeniuring on teostatud varasemalt pärilike kasvajasündroomide limiteeritud uuringute ajal (näiteks on teostatud ainult üksikute geenide analüüs või ei ole välistatud vastava geeni suuremad deletsioonid ja duplikatsioonid).

1.2. Esmased rinna- ja/või munasarjavähi diagnoosiga haiged:

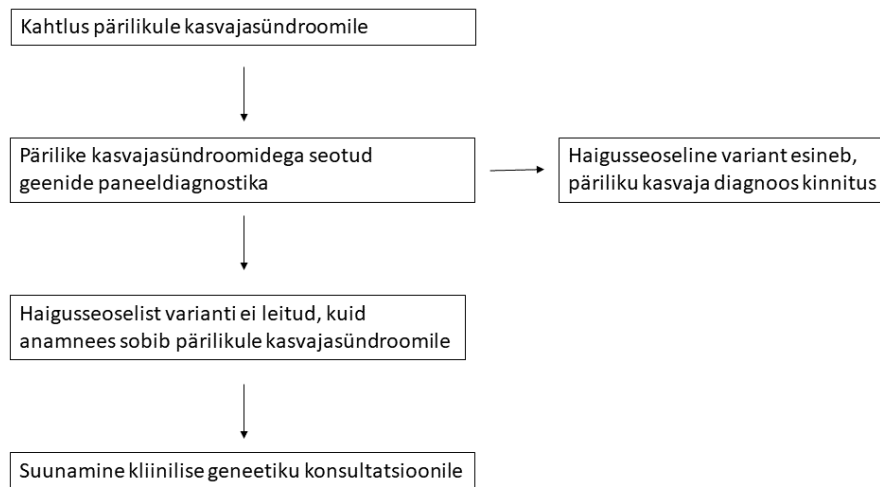
- 1.2.1. Perekonnas on teada pärilik rinna- ja/või munasarjavähki tekitav geenivariant;
- 1.2.2. Rinnavähk noores eas (≤ 45 -aastane diagnoosimisel);

- 1.2.3. Kolmik-negatiivne rinnavähk olenemata vanusest;
- 1.2.4. Diagnoositud rinnavähk mõlemas rinnas või mitu erineva histoloogiaga tuumorit samas rinnas;
- 1.2.5. Rinnavähki haigestumine olenemata vanusest ja üks faktor järgnevatest:
 - a) ≥ 1 sugulasel rinnavähk ≤ 50 -aastaselt (sugulase all on siin ja edaspidi mõeldud 1., 2. või 3. astme veresugulasi samas suguvõsa pooles);
 - b) ≥ 1 sugulasel olenemata vanusest diagnoositud munasarja-, pankrease- või metastaatiline või kõrge/väga kõrge riski grupi eesnäärmevähk;
- 1.2.6. Populatsioonis kõrgem haigestumisrisk (nt Ida-Euroopa päritolu juudi rahvus);
- 1.2.7. Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud 3 \geq juhtu järgnevast (eriti noores eas haigestumine): pankreasevähk, metastaseerunud või kõrge/väga kõrge riski grupi eesnäärmevähk, sarkoom, neerupealise vähk, ajukasvaja, endomeetriumivähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, dermatoloogiline manifestatsioon ja/või makrotsefaalia; hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk;
- 1.2.8. Diagnoositud munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja);
- 1.2.9. Meessoost isikul rinnavähk;
- 1.2.10. Patsiendil on lobulaarne rinnavähk ja temal/tema sugulasel on diagnoositud difuusne maovähk.
- 1.2.11. Kasvaja koe geneetilisel või immuunhistokeemilisel uuringul on viited iduliinis haigusseoseliste variantide esinemisele.
- 1.2.12. Pärilike kasvajasündroomide diagnostika on vajalik, kui iduliini haigusseoselistest variantidest sõltub süsteemravi valik või operatiivse ravi maht.

1.3. Ühe või rohkema kriteeriumi esinemisel on vajalik geenitestide teostamine või geneetiku konsultatsioonile suunamine.

1.4. Geneetilise testimise võimalused:

- 1.4.1. Päriliku rinna ja/või munasarjavähi kahtlusel võib patsiendi suunata esmasele geenipaneeli testimisele iga eriala arst või kliiniline geneetik. Vähidiaagnoosi omava patsiendi suunab näidustuste olemasolul testimisele tema raviarst (onkoloog, günekoloog, kirurg). Analüüsile suunamisel on vajalik eelnevalt patsiendiga läbi viia esmane analüüsi vajadust ja võimalikke tulemusi sisaldav konsultatsioon.
- 1.4.2. Kasvaja diagnoosi mitteomavate naiste päriliku rinna ja/või munasarjavähi geneetilise testimise vajalikkuse anamnestiline küsimustik (Lisa 3) täidetakse alati naise esmasel pöördumisel rinnanäärme eriarsti (onkoloog, onkogünekoloog, onkokirurg), meditsiinigeneetiku ja rinnakabineti ämmaemanda vastuvõtule; võimalusel naistearsti vastuvõtul.
- 1.4.3. Päriliku vähi kahtlusel valitakse analüüsi tellimisel: Pärilikud kasvajakasvajad – geenipaneeli sekveneerimine (113 geeni, NGS), venoosne veri.
- 1.4.4. 1.2.3. Vastavalt esinevatele kasvajakasvajatele ja pereanamneesile vajadusel lisauuringud, mille vajadus otsustatakse kliinilise geneetiku konsultatsiooni käigus.



Joonis 1. Päriliku rinna- ja munasarjavähi geenuuringute algoritm

2. RAVI JA JÄLGIMINE

2.1. Üldised ravi põhimõtted on toodud sporaadilise rinnavähi ja munasarjavähi ravijuhendis (JKL-171 ja JKL-178). Käsitluse iseärasused sõltuvalt haigusseoselisest variandist.

2.2. Pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom - BRCA1, BRCA2 haigusseoselised variandid

- 2.2.1. Kõrge risk rinna- ja munasarjavähi tekkeks, meestel keskmisest kõrgem risk eesnäärmevähi ja rinnavähi tekkeks.
- 2.2.2. Patsiendiga arutada individualiseeritud otsuseid:
- Profülaktiline bilateraalne mastektoomia, kontralateraalne mastektoomia (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks).
 - Bilateraalne profülaktiline salpingo-ooforektoomia (naised, kes ei planeeri enam lapsi, soovitatavalt alates 35. eluaastast BRCA1 haigusseoseliste variantide korral ja alates 40. eluaastast BRCA2 haigusseoseliste variantide korral). Kui sugulastel on munasarjavähk diagnoositud veelgi nooremas vanuses, peaks kaaluma profülaktilist kirurgiat sellest lähtuvalt. Profülaktilist salpingo-ooforektoomiat mittesoovijatele transvaginaalne ultraheli koos seerumi CA125 ja HE4 määramisega alates 35. eluaastast.
 - Kaaluda kemopreventsiooni tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoritega.
- 2.2.3. BRCA haigusseoselise variandiga rinnavähk on prediktiivselt kemosensitiivne haigus, mille korral toimivad DNA kahjustust tekitavad preparaadid (plaatina sisaldavad raviskeemid). Olapariib (*pole Eesti Haigekassa poolt finantseeritud*) on näidustatud BRCA haigusseoselise variandiga kõrgriski haigetel adjuvantravina, PARP inhibiitor metastaatilise haiguse HER2 negatiivsele rinnavähile.
- 2.2.4. Olapariib on näidustatud (*Eesti Haigekassa poolt finantseeritud*) monoteraapiaks levinud (FIGO III ja IV staadium) BRCA haigusseoselise variandiga (idurakuline või somaatiline) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha või primaarse peritoneaalvähiga (C48, C57.0, C56) täiskasvanud patsientide säilitusraviks, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platiinapõhise keemiaravi lõpetamist; või retsidiveerunud haiguse korral patsientidele, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platiinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platiinapõhisele keemiaravile.

2.2.5. Jälgimine

- a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
- b) Arstlik kliiniline rindade uurimine 1-2 korda aastas alates 25-aastaselt;
- c) 1 kord aastas MRT rindadest (alates 25-aastaselt), 1 kord aastas mammogramm (vanuses 30-75a), mammograafia ja MRT teostatakse 6 kuuliste intervallidega või samal perioodil;
- d) 2 korda aastas transvaginaalne UH-uuring, onkomarkerite CA125 ja HE4 määramine (alustada 35-aastaselt);
- e) Günekomastiaga meestel 1 kord aastas mammogramm alates 50 aastast;
- f) *BRCA2* haigusseoselise variandiga meestele alates 40-aastaselt eesnäärmevähi skriining ja kliiniline rindade kontroll kord aastas alates 35-elu-aastast; *BRCA1* haigusseoselise variandiga meestele kliiniline rindade kontroll kord aastas alates 35-elu-aastast ning võib kaaluda süvendatud jälgimist eesnäärmevähi suhtes (arvestada pereanamneesi);
- g) Alates 75. eluaastast jälgimine vastavalt individuaalsele otsusele.

2.3. Li-Fraumeni sündroom - TP53 haigusseoseline variant

- 2.3.1. Kõrge risk noores eas rinnavähi tekkeks, teistest kasvajatest võib esineda sarkoom lapseas, ajukasvaja, adrenokortikaalsed kasvajad.
- 2.3.2. Profülaktiline bilateraalne mastektomia, kontralateraalne mastektomia (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks).
- 2.3.3. Jälgimine
 - a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
 - b) Arstlik kliiniline rindade uurimine 1-2 korda aastas alates 20. eluaastast;
 - c) 1 kord aastas MRT rindadest (alates 20-aastaselt), 1 kord aastas mammogramm (alates 30-aastaselt), mammograafia ja MRT teostatakse 6 kuuliste intervallidega;
 - d) 1 kord aastas üldine arstlik läbivaatus ja kogu keha MRI (sh aju);
 - e) Koloskoopia ja ülemise seedetrakti endoskoopia 2–5 aastase intervalliga (alustada 25-aastaselt või 5 aastat enne perekonna noorimat jämesoole- või maovähki haigestumise vanust);
 - f) Nahalesioonide jälgimine 1 kord aastas.
- 2.3.4. Kiiritusravist tingitud sekundaarse kasvaja tekke kõrgema riski tõttu peaks võimalusel kiiritusravi vältima.

2.4. *PTEN* geeniga seotud hamartomatoosete kasvajate sündroom ehk *PTEN hamartoma tumour syndrome* ehk PHTS (hõlmab erinevaid *PTEN* geeni haigusseoseliste variantidega seotud sündroome)

- 2.4.1. Kõrge risk rinnavähiks, teistest kasvajatest kõrge risk follikulaarse ja papillaarse kilpnäärmevähi, endomeetriumi-, neeru- ja jämesoolevähi tekkeks.
- 2.4.2. Kaaluda profülaktilist bilateraalselt mastektomiat, kontralateraalselt mastektomiat (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks). Kaaluda hüsterektomiat.
- 2.4.3. Jälgimine
 - a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
 - b) Arstlik kliiniline rindade uurimine 1-2 korda aastas (alustada 25-aastaselt);
 - c) 1 kord aastas MRT rindadest alates 30-aastaselt, 2 aasta intervalliga mammograafia
 - d) alates 40-aastaselt;
 - e) Ei soovitata skriinida endomeetriumi suhtes, kui seda otsustatakse teha, siis teostada kord aastas vaginaalne ultraheliuuring;
 - f) Kilpnäärmest 1 kord aastas ultraheli (alustada 18-aastaselt);
 - g) Jämesoolevähi osas rakendada riiklikku sõeluuringut;

- h) Ultraheli neerudest 2-aastase intervalliga (alustada 40-aastaselt) skriinimaks papillaarse neerurakk kartsinoomi suhtes;
- i) Vastavalt vajadusele (sõltuvalt patsiendist) naha jälgimine dermatoloogi poolt.

2.5. Peutz-Jeghersi sündroom – *STK11* haigusseoseline variant

2.5.1. Kõrgenenud risk rinna-, emaka-, ja emakakaelavähi ning mitteepiteliaalse munasarjavähi tekkeks, pankreasevähiks ning kolorektaalseteks kasvajateks.

2.5.2. Jälgimine:

- a) Arstlik kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas;
- b) Iga-aastane mammograafia ja rindade MRT alates 30-aastaselt,
- c) Profülaktilise bilateraalse mastektoomia soovitus andmiseks on tõendus ebapiisav.
- d) Alates 18-aastaselt iga-aastane günekoloogiline läbivaatus ja PAP test.

2.6. Päriilik difuusse maovähi sündroom – *CDH1* haigusseoseline variant

Kõrge risk lobulaarseks rinnavähiks.

- a) Kaaluda bilateraalse profülaktilise mastektoomia võimalust. Kui seda ei tehta, on vajalik alates 30a vanusest iga-aastane mammogramm,
- b) Kaaluda iga-aastast rindade MRT-d.

2.7. *PALB2, CHEK2, ATM, NF1, BARD1* haigusseoseline variant

Kõrgenenud risk rinnavähi tekkeks

2.7.1. Jälgimine ***PALB2*** haigusseoselise variandi korral:

- a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
- b) Arstlik kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas alates 40. eluaastast;
- c) 1 kord aastas mammogramm (alates 40-aastaselt), 1 kord aastas MRT rindadest (alates 40-aastaselt); mammograafia ja MRT teostatakse 6 kuuliste intervallidega;
- d) kaaluda pereanamneesist lähtuvalt profülaktilist bilateraalselt mastektoomiat, kontralateraalselt mastektoomiat (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks).

2.7.2. Jälgimine ***CHEK2, ATM, NF1, BARD1*** haigusseoselise variandi korral

- a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
- b) Arstlik kliiniline rindade uurimine 1 kord aastas alates 40. eluaastast;
- c) 1 kord aastas mammogramm (alates 40-aastaselt) ja/või 1 kord aastas MRT rindadest (alates 40-aastaselt);
- d) ***CHEK2*** haigusseoselise variandi ja jämesoolevähi perekondliku anamneesi korral ka väljaheite peitvere analüüs igal aastal või koloskoopia 7-aastase intervalliga.

2.8. *BRIP1, RAD51C, RAD51D* haigusseoseline variant

Kõrgenenud risk munasarjavähi tekkeks

Kaaluda profülaktilist salpingo-ooforektoomiat alates 45. eluaastast.

2.9. Päriliku kasvajasündroomi korral on patsiendile näidustatud geneetiku konsultatsioon ja edasine jälgimine onkoloogi/onkokirurgi/onkogünekoloogi juures; soovitatav lähisugulaste geneetiline konsultatsioon ja testimine (kaskaadskriining).

LISAD

Lisa 1. Päriliku rinna- ja/või munasarjavähiga patsiendi käsitus SA Tartu Ülikooli Kliinikumis

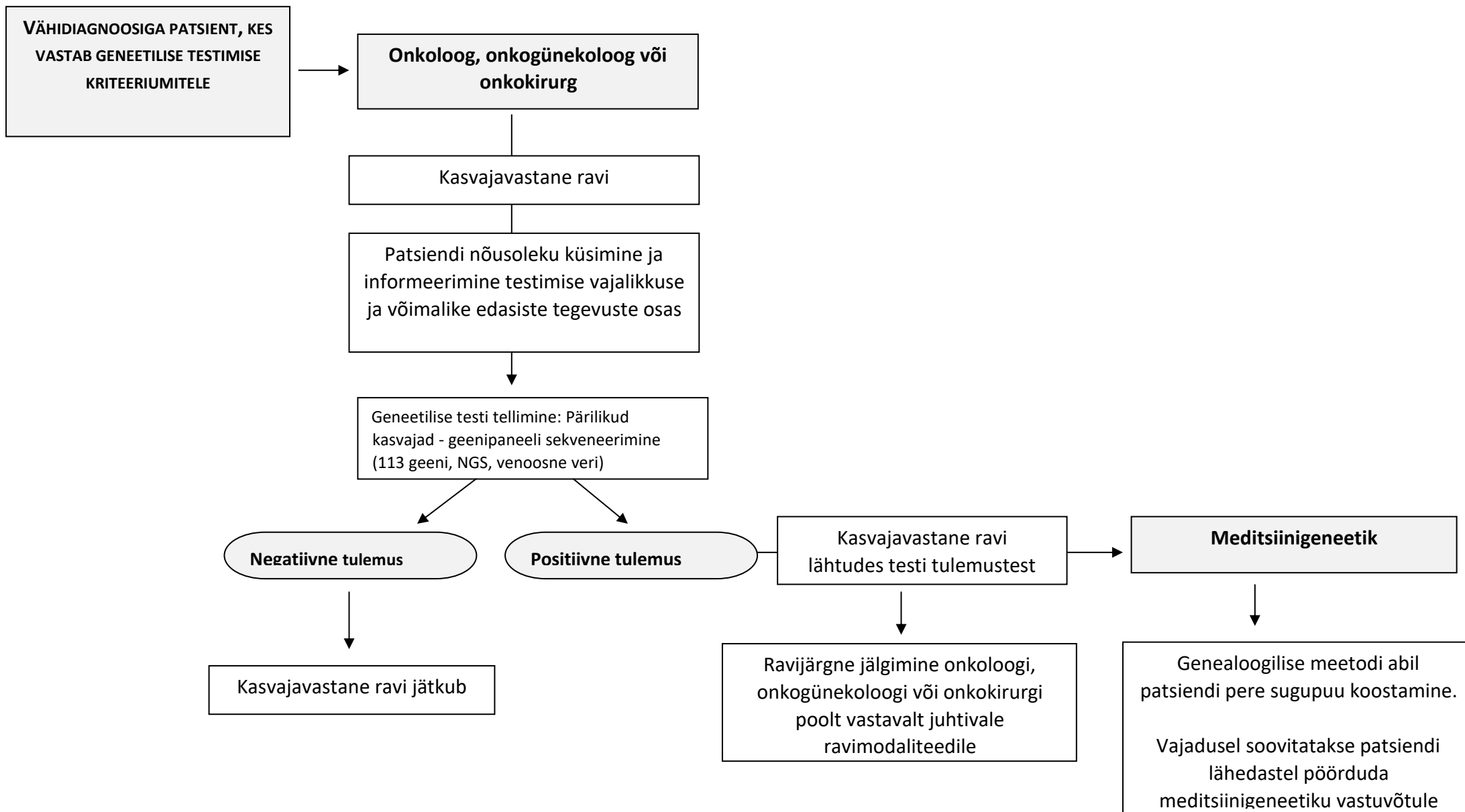
Lisa 2. Terve päriliku rinna- ja/või munasarjavähi mutatsiooni kandja käsitus SA Tartu Ülikooli Kliinikumis

Lisa 3. Päriliku rinna- ja/või munasarjavähi geneetilise testimise vajalikkust määratlev küsimustik.

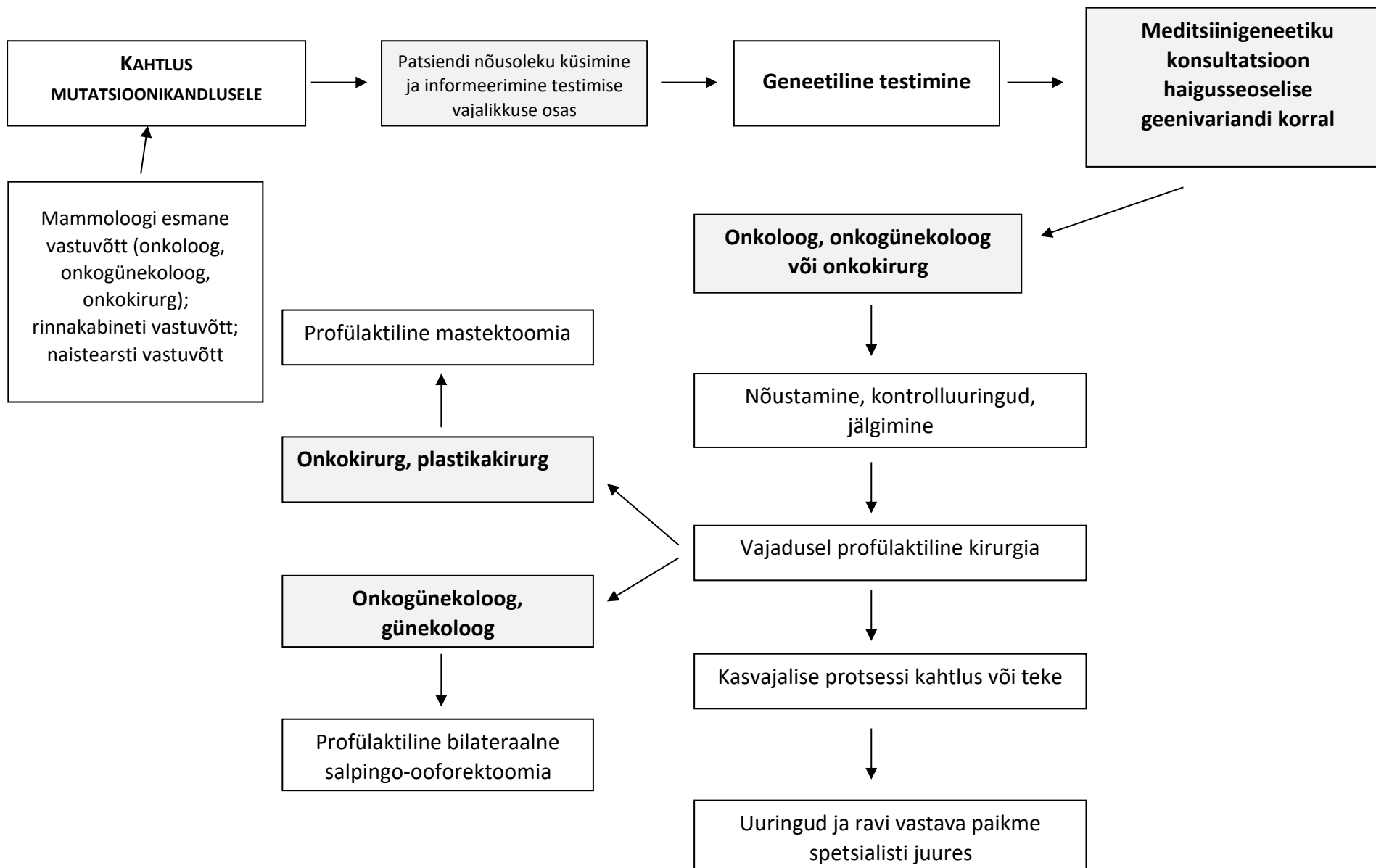
VIITED

1. Rinnavähi ravijuhend JKL-171
2. Munasarjavähi ravijuhend JKL-178
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2022.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. ESMO Clinical Practice Guidelines. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31645-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31645-X/pdf)
5. European Reference Networks, Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). <https://www.genturis.eu/l=eng/Genetic-tumour-risk-syndromes/Hereditary-breast-and-ovarian-cancer/HBOC.html>

Lisa 1. Päriliku rinna- ja/või munasarjavähiga patsiendi käsitus SA Tartu Ülikooli Kliinikumis



Lisa 2. Terve päriliku rinna- ja/või munasarjavähi haigusseoselise geenivariandi kandja käsitus SA Tartu Ülikooli Kliinikumis



Lisa 3. Päriliku rinna- ja/või munasarjavähi geneetilise testimise vajalikkust määratlev küsimustik.

Küsimustik /anamnestiliste andmete täpsustus:

Kas Teil on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvajaid?

Kas Teie 1. ja 2. astme sugulastel on olnud rinnavähki, munasarjavähki? Vähi korral täpsustada sugulusaste ja haigestumise vanus.

Kas Teie sugulastel on teada varasemast päriliku rinna- ja munasarjavähi haigusseoseline geenivariant? Jah korral täpsustada sugulusaste.

Selgitus:

1. astme sugulus: isa ja ema, laps, õde, vend;
2. astme sugulus: vanaema, vanaisa, lapselaps, tädi, onu, õe- või venna laps;
3. astme sugulus: vanavanemate vanemad, onude-tädide lapsed.

Näidustatud on päriliku rinna- ja munasarjavähi haigusseoseliste geenivariantide testimine, kui juhendis eelpool toodud punktis 1.1 (terved kõrge perekondliku riskiga) on kasvõi vastav kriteerium täidetud.

Analüüs: Pärilikud kasvajad – geenipaneeli sekveneerimine (113 geeni, NGS), venoosne veri.