

Kinnitas	Andres Kotsar	Juhatuse liige	01.12.2020
Koostas	Laura Roht Tiina Kahre Jaan Soplepmann Piret Laidre	Meditsiinigeneetik Vanemarst-õppejõud Vanemarst-õppejõud Pediaater	19.11.2020
	ees- ja perekonnanimi	ametikoht	kuupäev

## PÄRILIKU KOLOREKTAALVÄHIGA SEOTUD SÜNDROOMIDE KÄSITLUSJUHEND

### EESMÄRK

Käesoleva juhendi eesmärgiks on tagada ühtne ja nõuetele vastav pärilike kolorektaalvähiga seotud sündroomide diagnostika ja ravi.

### KEHTIVUS

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

### VASTUTUS

Juhendi rakendamise eest vastutavad kliinikute juhatajad ja struktuuriüksuste ravijuhid. Vahetu vastutus korrektse haiguse käsitlemise eest on raviarstil.

### TEGEVUSKIRJELDUS

#### 1. LÜHIÜLEVAADE KOLOREKTAALVÄHIGA SEOTUD PÄRILIKEST SÜNDROOMIDEST, MIDA ANTUD JUHEND KÄSITLEB

**1.1. Lynch'i sündroom (*Lynch syndrome, LS*) ehk endise nimetusega pärilik mittepolüpoosne kolorektaalvähk (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC*)** on kõige sagedasem päriliku kolorektaalvähiga seotud sündroom, mis põhjustab 1-3 % kõikidest kolorektaalvähi juhtudest. Tegemist on autosoom-dominantselt päranduva sündroomiga, mis on tingitud iduliini muutustest DNA valepaardumise parandamise eest vastutavates geenides (*mismatch-repair* geenid, lühendatult MMR geenid) või *EPCAM (epithelial cell adhesion molecule)* geenis. Antud sündroom annab eelkõige kõrge kolorektaalvähi (kuni 52%) ning naistel lisaks kõrge endomeetriumi vähi riski (kuni 57%), kuid üldpopulatsioonist kõrgemad on ka mitmete teiste organsüsteemide pahaloomuliste kasvajate riskid (näiteks munasarja-, urotrakti-, mao-, peensoole- ning pankrease ja eesnäärmevähi riskid).

#### 1.2. Pärilikud kolorektaalvähiga seotud polüpoosisündroomid:

- 1) Perekondlik adenomatoosne polüpoos (*familial adenomatous polyposis, FAP*) on autosoom-dominantselt päranduv polüpoosisündroom, mis põhjustab ~1% kõikidest kolorektaalvähi juhtudest. Antud haigus on tingitud muutustest *APC (adenomatous polyposis coli)* geenis ning jämesooles võib olla sadu kuni tuhandeid polüüpe. Polüüpe võib leida juba teisme- või noorukieas. Patsientidel on noores eas kolorektaalvähi tekkerisk peaaegu 100%, kui õigel ajal ei teostata profülaktilist kolektoomiat. Lisaks võib esineda muude organite kasvajaid, nagu hepatoblastoom lastel, duodeenumi-, pankrease-, kilpnäärme- ning ajuvähk.
- 2) Atenueeritud ehk leebe perekondliku adenomatoosse polüpoosi vorm (*attenuated familial polyposis syndrome, AFAP*), mida iseloomustab hilisem algus ning väiksem adenoomide arv (10-100) võrreldes FAP-iga. Ka kolorektaalvähi haigestumine toimub võrreldes FAP-iga hiljem, kuid selles osas toimub järsk tõus peale 40. eluaasta, kolorektaalvähi risk 80. eluaastaks on 70%. Teiste pahaloomuliste kasvajate riskid on sarnased FAP-ile.

- 3) MUTYH- seoseline polüpoosisündroom (*MUTYH-associated polyposis, MAP*) on autosoom-retsessiivselt päranduv sündroom, mis on tingitud bialleelsest (mõlemas geenikoopias paiknevast) muutusest *MUTYH* geenis. Polüüpide teke algab tavaliselt teisel või kolmandal elukümnendil. Kliiniliselt on tegemist väga heterogeense sündroomiga, mis võib sarnaneda FAP-ile, AFAP-ile, Lynchi sündroomile või tingida ka polüpoosita kolorektaalvähki. Ligi pooled (43%) patsientidest haigestuvad 60. eluaastaks kolorektaalvähki.
- 4) Juveniilse polüpoosi sündroom (*Juvenile polyposis syndrome, JPS*) on autosoom-dominantselt päranduv sündroom, mida iseloomustab hamartomatoosete polüüpide esinemine jämesooles ja rektumis juba lapseeas. Antud sündroomi põhjustavad mutatsioonid *BMPR1* ja *SMAD4* geenides. Ka antud sündroomiga patsientidel on kõrge risk kolorektaalvähi tekkeks noores eas.
- 5) Saehambulise polüpoosi sündroomi (*Serrated polyposis syndrome, SPS*), mis varasemalt oli tuntud ka hüperplastilise polüpoosina, iseloomustab hüperplastiliste, sessiilsete saehambuliste polüüpide/adenoomide ja/või traditsiooniliste saehambuliste polüüpide esinemine. Polüüpe peetakse piirpahaloomulisteks ning arvatavasti on ~30% kolorektaalvähijuhtudest tingitud just nendest. Maligniseerumine toimub tõenäoliselt teiste mehhanismide läbi kui adenoomide puhul. Enamikel juhtudel geneetilist põhjust ei leita, antud sündroomiga on seostatud *RNF43* geeni mutatsioone, kuid selle seose kinnitamine vajab lisauuringuid.
- 6) Teiste geenide muutustega seotud polüpoosid. Näiteks polümeraasi korrektsiooni-seoseline polüpoos (*Polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP*) on autosoom-dominantselt päranduv kahe geeni muutustega (*POLE* ja *POLD1*) seotud sündroom, mida iseloomustab erinevate adenoomide esinemine ning noores eas kolorektaalvähki haigestumine. Tegemist on heterogeense kliinilise pildiga sündroomiga.
- 7) Peutz-Jeghersi sündroom (*Peutz-Jeghers syndrome, PJS*) on autosoom-dominantselt päranduv hamartomatoosete gastrointestinaalsete polüüpide tekkega seotud sündroom. PJS-ga seotud polüübid on enamasti suured ning jalaga polüübid, neil on iseloomulik histoloogiline leid. Lisaks polüüpidele on iseloomulik tedertähnide ja hüperpigmentatsiooni teke eelkõige huultel, põskede limaskestal, vulval, sõrmedel-varvastel. Lisaks kolorektaalvähi riskile tingib PJS ka kõrge risk rinna-, munasarja-, pankrease- ning sapipõievähi riski. Vähemalt pooled PJS juhtudest on tingitud *STK11* geeni mutatsioonidest, ülejäänud juhtude geneetiline põhjus on hetkeseisuga teadmata.

## 2. DIAGNOSTIKA

Geneetiliste uuringute teostamine päriliku kolorektaalvähiga seotud sündroomide osas on näidustatud järgnevatel juhtudel:

### 2.1. Polüpoosiga ja/või esmase/korduva kolorektaalvähiga patsientide puhul:

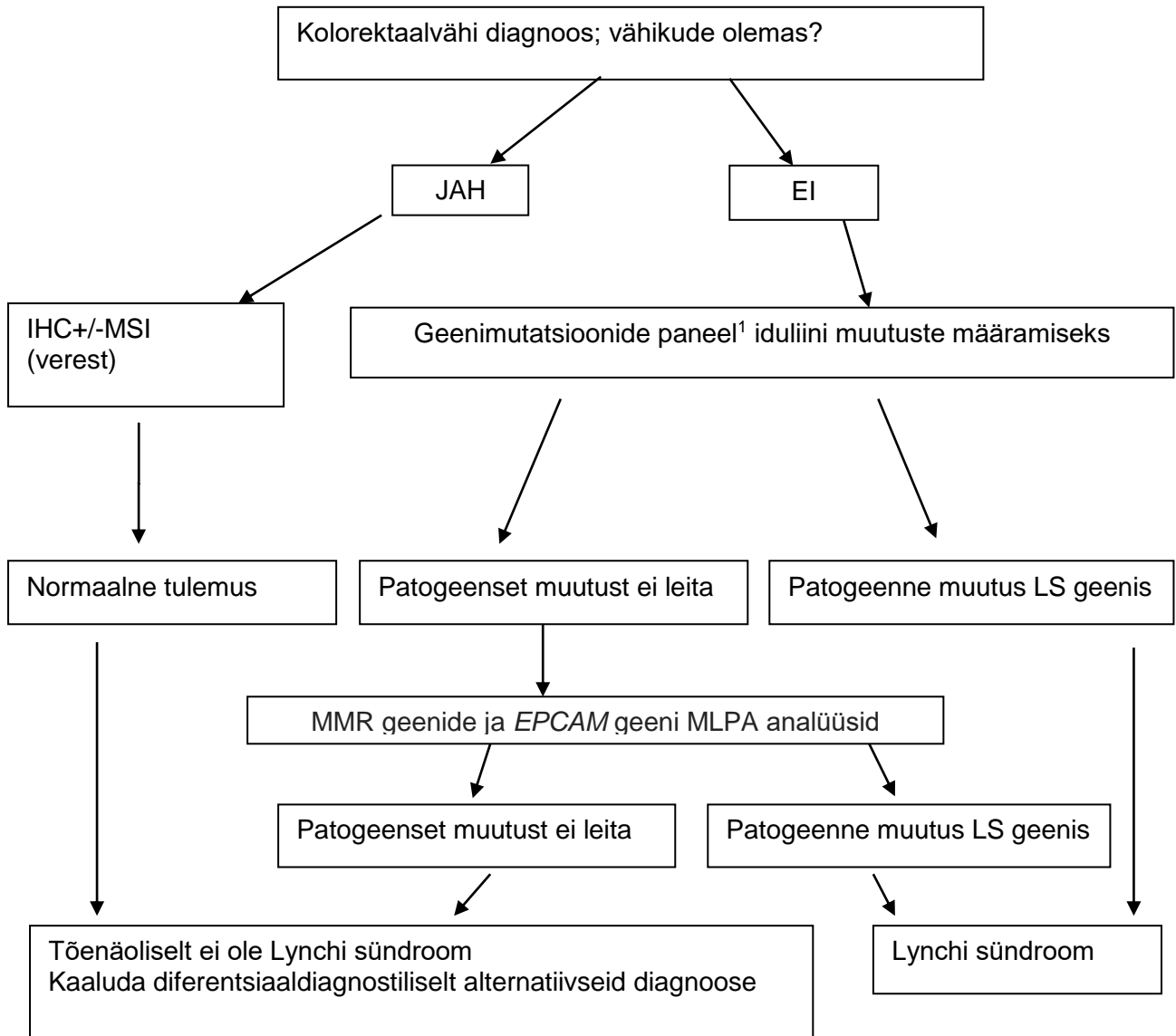
- 2.1.1. Mitmed kolorektaalsed adenoomid (>10)
- 2.1.2. >2 hamartomatooset polüüpi
- 2.1.3. >5 saehambulist polüüpi sigmasoolest proksimaalsemalt
- 2.1.4. Kui anamnees ei viita pärilikule polüpoosi sündroomile, siis Lynchi sündroomile mõelda, kui:
  - 1) Sõltumata vanusest kolorektaal- või endomeetriumi vähiga patsient, kelle tuumoris MSI ja/või MMR defitsiitsus.
  - 2) Kolorektaal- või endomeetriumi vähiga patsient, kellel esineb lisaks üks alljärgnevatest:



## 2.3. Diagnostika ja mutatsiooni määramise võimalused

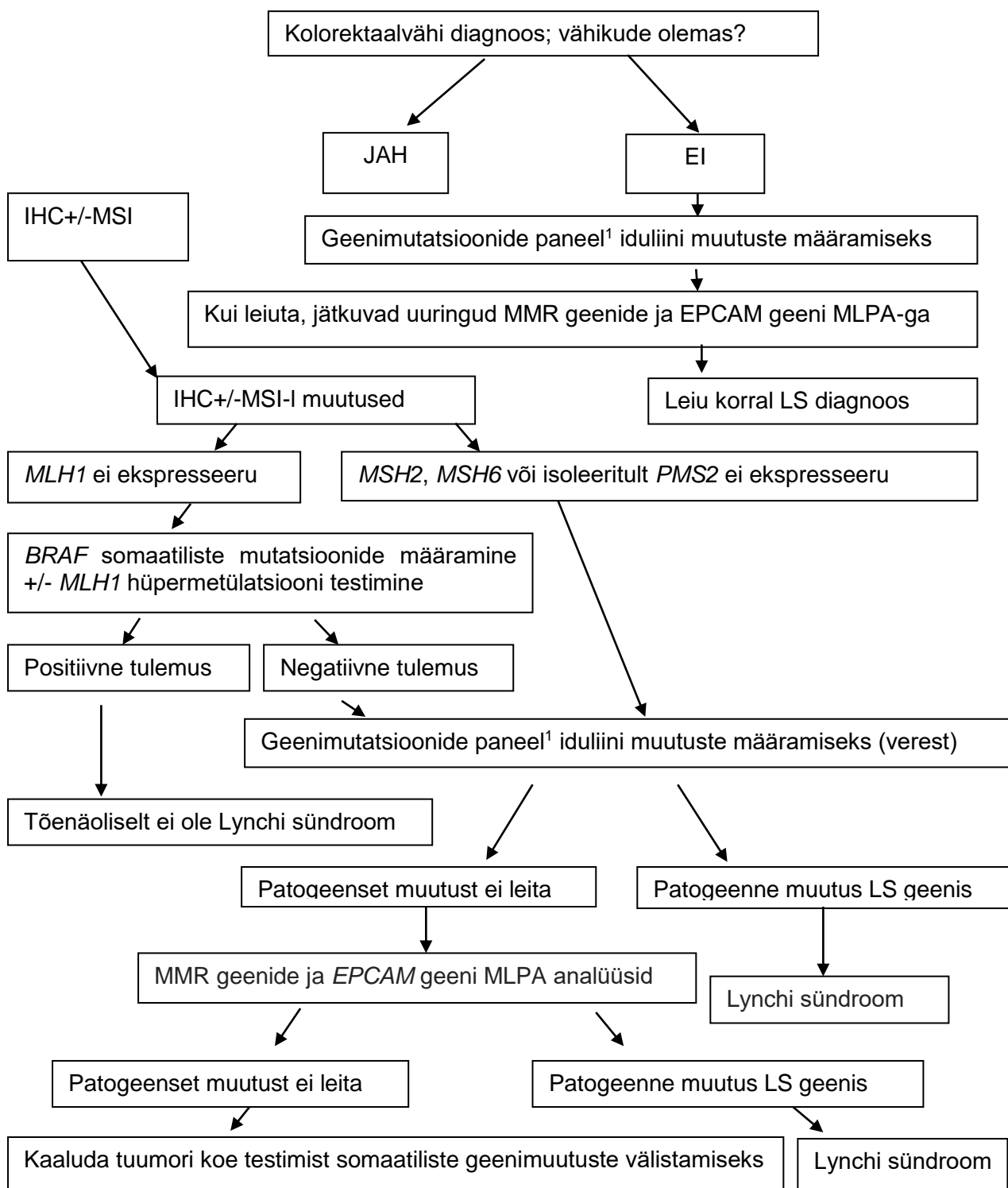
### 2.3.1. Lynchi sündroomi diagnostika

- 1) Kolorektaalvähi diagnostiline skeem kui MMR IHC koest on normaalse tulemusega:



Joonis 1. Kolorektaalvähi diagnostiline skeem kui MMR IHC koest on normaalse tulemusega

2) Kolorektaalvähi diagnostiline skeem kui MMR IHC-I koest on muutus(ed):



<sup>1</sup>Pärilikud kolorektaalvähisündroomid - geenimutatsioonide panel (113 geeni, NGS).

**Joonis 2. Kolorektaalvähi diagnostiline skeem kui MMR IHC-I koest on muutus(ed)**

## 2.4. Teiste eelmainitud sündroomide diagnostika

- 2.4.1. Next Generation Sequencing (NGS)** metoodikal põhinev TruSight Cancer (Illumina) vähipaneeli analüüs, mis hõlmab sagedamini pärilike vähkidega seotud 113 geeni. Võimalik on tellida alampaneel “pärilikud kolorektaalvähisündroomid”, mis katab järgnevad geenid (20 geeni): *APC*, *ATM*, *BMP1A*, *CHEK2*, *GALNT12*, *GREM1*, *KIT*, *MSH3*, *MUTYH*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*. Sangeri sekveneerimisega määratakse ühekaupa geeni iga fragmendi nukleotiidne järjestus, kasutades kapillaarset elektroforeesi. Erinevalt Sangeri sekveneerimisest võimaldab NGS ehk eesti keeles järgmise põlvkonna sekveneerimine protsessi erinevad etapid liita ja niimoodi paralleelselt miljoneid reaktsioone läbi viia. Seeläbi tõuseb analüüsides tegemise kiirus ning võimekus. Kasutatav paneel võimaldab uurida kõigi 113 geeni eksonite täisjärjestusi üheaegselt ehk alati vaadatakse kõiki 113 geeni.
- 2.4.2.** Sõltuvalt geenist ja vajadusest teostatakse täiendava analüüsina MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) analüüs, et detekteerida koopiaarvu muutusi vastavate geenide sees.
- 2.4.3.** Kui eelnevad analüüsid on leiuta ning püsib kahtlus pärilikule vähisündroomile, on võimalik teostada ka NGS metoodikal põhinev TruSight One paneelanalüüs, näiteks *AXIN2* geenimuutuse kahtlusel. TruSight One paneelanalüüsi tegemise vajadust hindab raviarst ja/või konsulteeriv meditsiinigeneetik.
- 2.4.4.** Kui idulini muutused on maksimaalses ulatuses välistatud ning patsiendi ravi ja/või prognoos võiks potentsiaalselt sõltuda lisaanalüüsides tulemustest, siis mõelda tuumorikoest 500 geeni sekveneerimisele TruSight Oncology 500 geenipaneeliga.

## 3. JÄLGIMINE JA RAVI

Käsitluse iseärasused sõltuvad konkreetsest sündroomist ja vahel ka konkreetsest geenimuutusest. Lähenemine sõltub ka konkreetsest patsiendist ning on seega personaalne.

### 3.1. Lynch'i sündroom (LS)

#### 3.1.1. Soovituslik jälgimisskeem

- 1) MLH1, MSH2 ning EPCAM geeni mutatsioonide korral:
  - a) Koloskoopia vajadusel polüpektoomiaga alates 25. eluaastast või 5a enne esimese vähi avaldumist perekonnas 1-2 aasta järel (sageduse otsustab spetsialist).
  - b) Ösofago-gastroduendoskoopia alates 35. eluaastast 3-5 aasta järel, kui perekonnas on esinenud mao- või duodeenumivähki.
  - c) Testida kõiki patsiente *Helicobacter pylori* infektsiooni esinemise suhtes -> infektsiooni korral kolmikravi 2 nädalat.
  - d) Naistele selgitada olukordi, kus on vajalik koheselt günekoloogile pöördumine (tsüklihäired, veritsus).
  - e) Naistel günekoloogiline läbivaatus, transvaginaalne ultraheliuuring, CA-125 määramine ja endomeetriumi biopsia kord aastas alates 30-35 eluaastast.
  - f) Kuna eelnevalt nimetatud uuringumeetodid ei pruugi olla piisavalt efektiivsed endomeetriumi- ja munasarjavähi ennetamiseks ega varaseks avastamiseks, siis on soovitatav hüsterektomia adneksidega pärast pereplaneerimise lõpetamist või menopausi järgselt.
  - g) Soovitatav on uriini analüüs 1 kord aastas, seda peamiselt meestel ja MSH2 mutatsioonikandjatel.
  - h) Kui esimese astme sugulasel on esinenud pankreasevähk, tuleks kaaluda pankrease uuringuid (MRT, endoskoopiline ultraheliuuring).

- i) Selgitada reproduktiiveas patsientidele bialleelse muutuse ehk *constitutional mismatch repair deficiency* (CMMRD) tekkeriski lapsel, kui partner kannab samas geenis samuti Lynchi sündroomiga seotud muutust.
- 2) MSH6 ja PMS2 geenide mutatsioonide korral:
  - (a) Koloskoopia vajadusel polüpektoomiaga alates 25. eluaastast või 5a enne esimese vähi avaldumist perekonnas 1-2 aasta järel (sageduse otsustab spetsialist).
  - (b) Eelnevad soovitused sarnased *MLH1*, *MSH2* ja *EPCAM* geenide mutatsioonide kandjatele (vt eespool kirjeldatud *MLH1*, *MSH2* ja *EPCAM* geenimuutuste jälgimisskeemi alt). Erinevuseks on see, et nende geenide muutustega patsiendid ei vaja jälgimist urotrakti ja pankreasevähi osas.

### 3.1.2. Ravi

- 1) Kemopreventsiooni läbiviimise kohta atsetüülsalitsüülhappega ei ole hetkeseisuga piisavalt tõenduspõhiseid andmeid, et seda soovitada.
- 2) Teatud juhtudel (kolorektaalvähk, endoskoopiliselt eemaldamatu adenoom või düsplastilise adenoomi korral positiivne löikejoon) kirurgiline ravi, kusjuures enamasti soovitatakse laiendatud hemikolektoomiat.
- 3) Kõikide teiste organite vähi korral teostatavad operatsioonid on analoogsed sporaadiliste vähijuhtude korral teostatavatega.

## 3.2. Perekondlik adenomatoosne polüpoos (FAP) (APC geen)

### 3.2.1. Soovituslik jälgimisskeem

- 1) Lähtudes adenoomide kujunemisest ja düsplaasia astmest 1–2 korda aastas koloskoopia koos polüpektoomiaga alates 10.-15. eluaastast.
- 2) Enamikel juhtudel on mingis etapis vajalik jämesoole resektsioon polüüpide hulga suurenemise kontrolli all hoidmiseks, allesjäänud jämesoolt endoskopeeritakse igal aastal.
- 3) Ösofago-gastro-duodenoskoopiat (Vater`i papilli visualiseerimisega) 1-3 a järel (kui polüübid on) või 4 a tagant (kui polüüpe ei ole).
- 4) Papillaarse kilpnäärmevähi suurenenud riski tõttu soovitatakse hilisteismeeast alates igal aastal kilpnäärme palpatsiooni ja/või ultraheliuuringut.
- 5) Kõhukoopa ultraheli ning seerumis AFP määramine vanuses 6k-7a 1x/aastas.
- 6) Desmoidtuumorite diagnostika (KT/MRT) lähtuvalt pereanamneesist.

### 3.2.2. Ravi

- 1) Põhiliseks ravimeetodiks on kirurgiline ravi, on küll uuritud erinevate preparaaside toimet (nt oomega-3-rasvhapet ning ravimeid tselekoksiib ja sulindak), kuid vastukäivate tulemuste tõttu neid patsientidele ordineerida ei saa.
- 2) Oluline on hinnata sündroomi raskusastet, sest sellest oleneb kirurgilise ravi ajastus.
- 3) Kolorektaalvähi peamiseks preventiooni meetodiks on jämesoole osaline või täielik eemaldamine, profülaktilisi operatsioone tehakse enamasti alates 20-ndatest, enne seda on kolorektaalvähi tekkerisk madal.

#### Jämesooleoperatsioonide põhitüübid FAP korral on:

- (i) Patsientidel, kellel on tegemist märkimisväärse polüpoosiga käärsooles ja vähese, endoskoopilise polüpektoomiaga kontrollitava polüpoosiga pärasooles, tuleb kaaluda pärasoole säilitamist ning esimese valikuna teostada kolektoomia ileorektaalse anastomoosiga.
- (ii) pärasoole ulatusliku haaratuse korral proktokolektoomia niudesoole reservuaari ja pärasoole vahelise anastomoosiga.

- (iii) kui esineb nn madal pärasoolevähk, sfinkteri funktsioonihäire või teised seisundid, mis takistavad proktokolektoomia niudesoole reservuaari ja pärasoole vahelise anastomoosiga teostamist, siis valida proktokolektoomia lõppileostoomiga.
- Kui FAP patsiendil on tegemist kolorektaalvähiga, sõltub operatsiooni maht vähikolde asukohast ja polüpoosi raskusastmest.
  - Duodeenumi ja Vater'i papilli adenoomid tuleb eemaldada endoskoopilise polüpektoomia, papillektoomia ja mukoosse ekstsisioonina või kui see pole võimalik, siis operatsiooni teel.

### 3.3. MUTYH- seoseline polüpoosisündroom (MAP) (*MUTYH* geen)

#### 3.3.1 Soovituslik jälgimisskeem

- Koloskoopia vajadusel polüpektoomiaga alates 18.-20. eluaastast 2-3 aasta järel.
- Ösofago- gastroduodenoskoopiat (Vater'i papilli visualiseerimisega) 1-3a tagant (kui polüübid on) või 4a tagant (kui polüüpe ei ole).

#### 3.3.2 Ravi

- Kui jämesoole polüüpe pole võimalik endoskoopiliselt kontrollida, tuleb rakendada kirurgilist ravi. Jämesooleoperatsioonide põhitüübid ja -printsibid on samad, mis FAP-i korral. Kui operatsioonijärgselt jääb alles mingisugune käär-/pärasoole segment, on vajalik selle endoskoopiline kontroll koos polüpektoomiaga 1–2 korda aastas.
- Maos ja duodeenumis tekkivad adenoomid tuleb eemaldada endoskoopilise polüpektoomia, papillektoomia ja mukoosse ekstsisioonina või kui see pole võimalik, siis operatsiooni teel.

### 3.4. Peutz-Jeghersi sündroom (*STK11* geen)

#### 3.4.1. Soovituslik jälgimisskeem

- Baaskoloskoopia 8 a vanuses, kui patoloogilise leiuta, siis koloskoopia uuesti hilisteismeeas ning seejärel 2-3a järel.
- Ösofago-gastro-duodenoskoopia 8 a vanuses, kui patoloogilise leiuta, siis uuesti hilisteismeeas ning seejärel 2-3a järel.
- Rindade kliiniline uurimine 6-kuulise intervalliga ja mammograafia või rindade MRT igal aastal alates 25. eluaastast.
- Peensoolevähi varaseks avastamiseks MRT enterograafia või kapselendoskoopia baasuuringugna 8-10.- aastaselt ja edasi 2-3 aasta järel.
- Pankreasevähi varaseks avastamiseks 30.-35. eluaastast kontrastainega MRT kolangio-pankreatograafia või endoskoopiline ultraheliuuring sagedusega kord 1-2 aasta järel.
- Regulaarne günekoloogiline kontroll 20-ndatest eluaastatest.
- Munandite kliiniline kontroll 1 kord aastas.

#### 3.4.2. Ravi

- Maliigsuse tekkel vastava organi tavalises onkoloogilises mahus operatsioon

### 3.5. Juveniilse polüpoosi sündroom (JPS) (*BMPR1* ja *SMAD4* geenid)

#### 3.5.1. Soovituslik jälgimisskeem

- Koloskoopia vajadusel polüpektoomiaga alates 15. eluaastast. Polüüpide esinemise korral igal aastal, kui polüüpe ei esine, siis 2-3-aastase intervalliga.
- Ösofago-gastro-duodenoskoopia vajadusel polüpektoomiaga alates 15. eluaastast, analoogselt koloskoopia.



### 3.5.2. Ravi

- 1) Vähi korral tehakse vastava organi operatsioon tavalises onkoloogilises mahus. Jämesoole operatsioon tuleks vähi korral teha laiendatud mahus, kui on tegemist rohkete või endoskoopiliselt raskesti eemaldatavate polüüpidega.

## 3.6. Saehambulise polüpoosi sündroom (SPS)

### 3.6.1. Soovituslik jälgimisskeem

- 1) Koloskoopia vajadusel polüpektoomiaga 1-3 aasta järel alates 45. eluaastast või 10a enne esimest vähi perekonnas.

### 3.6.2. Ravi

- 1) Kui on tegemist vähiga, siis tehakse operatsioon tavalises onkoloogilises mahus. Samas tuleks see operatsioon teha laiendatud mahus kui lisaks vähile on tegemist rohkete või endoskoopiliselt raskesti eemaldatavate saehambuliste polüüpidega.
- 2) Kui saehambulisi polüüpe pole võimalik eemaldada või on tegemist düsplaasiaga, tuleb kaaluda kirurgilist ravi. Kui selliseid polüüpe on rohkelt, kaaluda operatsioonimetodina kolektoomiat ileorektaalse anastomoosiga.

## 3.7. PPAP sündroom (*POLE* ja *POLD1* geenid)

### 3.7.1. Soovituslik jälgimisskeem

- 1) Koloskoopia alates 18-20 eluaastast 1-2 aastase intervalliga.
- 2) Transvaginaalne ultraheli alates 30-35 eluaastast 1 kord aastas.

### 3.7.2. Ravi

- 1) Kui koloskoopiaga ei ole polüübid enam käsitletavad, siis kirurgiline sekkumine polüüpe haaravas mahus.

## 3.8. Jämesoole ebaselge etioloogiaga adenomatoosne polüpoos (*Colonic adenomatous polyposis of unknown etiology* e. *CPUE*)

### 3.8.1. Soovituslik jälgimisskeem

- 1) Koloskoopia, vajadusel ja võimalusel polüpektoomia 1-2 a intervalliga.
- 2) Ösofago-gastroduodenoskoopiat (Vater'i papilli visualiseerimisega) 1-3a tagant (kui polüübid on) või 4a tagant (kui polüüpe ei esine).

### 3.8.2. Ravi

- 1) Olenevalt polüüptide arvust kirurgiline ravi nagu FAP või AFAP korral

## VIITED

- NCCN version 3.2019:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)
- Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hereditary-gastrointestinal-cancers>
- Päriliku jämesoolevähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend, Eesti Arst 2012;  
[https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/pildid/artiklid/Mikita\\_2012\\_Parilik\\_jamesoole\\_vahk.pdf](https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/pildid/artiklid/Mikita_2012_Parilik_jamesoole_vahk.pdf)