



Tähis	JKL-165
Viide	
Versioon	01

kinnitas	(allkirjastatud digitaalselt)	Urmas Siigur	Juhatuse esimees	26.04.2016
koostas		Peeter Padrik Kersti Kallak Piret Laidre Tiina Kahre	Onkoloog Onkoloog Pediaater Pediaater	26.04.2016
	allkiri	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 käsitlesega kokkupuutuvates struktuuriüksustes.

### VASTUTUS

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

### TEGEVUSKIRJELDUS

#### 1. DIAGNOSTIKA

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

##### 1.1. Terved kõrge perekondliku riskiga:

- 1.1.1. Suguvõsas on teada pärilik rinna- ja munasarjavähki tekitav geenimutatsioon;
- 1.1.2. Suguvõsas on ühel isikul olnud  $\geq 2$  primaarset rinnavähki (haigestumine olenemata vanusest);
- 1.1.3. Suguvõsas on  $\geq 2$  isikul olnud primaarne rinnavähk (samas perekonnas);
- 1.1.4. Suguvõsas diagnoositud  $\geq 1$  isikul invasiivne munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja);
- 1.1.5. 1. või 2. astme sugulasel diagnoositud rinnavähk  $\leq 45$ -aastaselt;
- 1.1.6. Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud  $\geq 3$  juhtu järgnevat (eriti noores eas haigestumine): pankreasevähk, eesnäärmevähk (Gleason  $\geq 7$ ), sarkoom, neerupealise vähk, ajuvähk, endomeetriumi vähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, dermatoloogiline manifestatsioon ja/või makroentsefaalia; hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk;
- 1.1.7. Suguvõsas mehel rinnavähk.

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

- 1.2.1. Perekonnas on teada pärilik rinna- ja munasarjavähki tekitav geenimutatsioon;
- 1.2.2. Rinnavähk noores eas ( $\leq 50$ -aastane diagnoosimisel);



Tähis	JKL-165
Viide	
Versioon	01

- 1.2.3. Kolmik-negatiivne rinnavähk  $\leq 60$ -aastaselt;
- 1.2.4. Diagnoositud rinnavähk mõlemas rinnas või mitu erineva histoloogiaga tuumorit samas rinnas;
- 1.2.5. Rinnavähki haigestumine olenemata vanusest + 1 järgnevast:
  - a)  $1 \geq$  sugulasel rinnavähk  $\leq 50$ -aastaselt;
  - b)  $1 \geq$  sugulasel olenemata vanusest diagnoositud invasiivne munasarjavähk;
  - c)  $2 \geq$  sugulasel on diagnoositud olenemata vanusest rinna- ja/või pankreasevähk;
- 1.2.6. Populatsioonis kõrgem haigestumiskõrge (nt Ida-Euroopa päritolu juudi rahvus).
- 1.2.7. Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud  $3 \geq$  juhtu järgnevast (eriti noores eas haigestumine): pankreasevähk, eesnäärmevähk (Gleason  $\geq 7$ ), sarkoom, neerupealise vähk, ajuvähk, endomeetriumi vähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, dermatoloogiline manifestatsioon ja/või makroentsefaalia; hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk;
- 1.2.8. Diagnoositud invasiivne munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja);
- 1.2.9. Mehel rinnavähk.

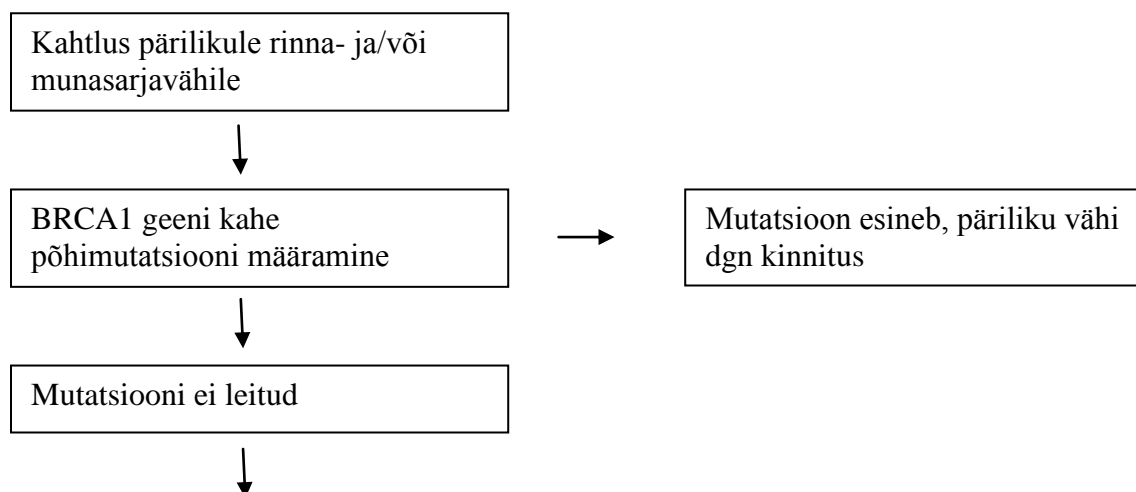
Individaalse vähiriski hindamine hõlmab perekonna anamneesi kogumist 1., 2. ja 3. astme sugulaselt

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

BOADICEA mudel: <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/advice-for-the-public/>

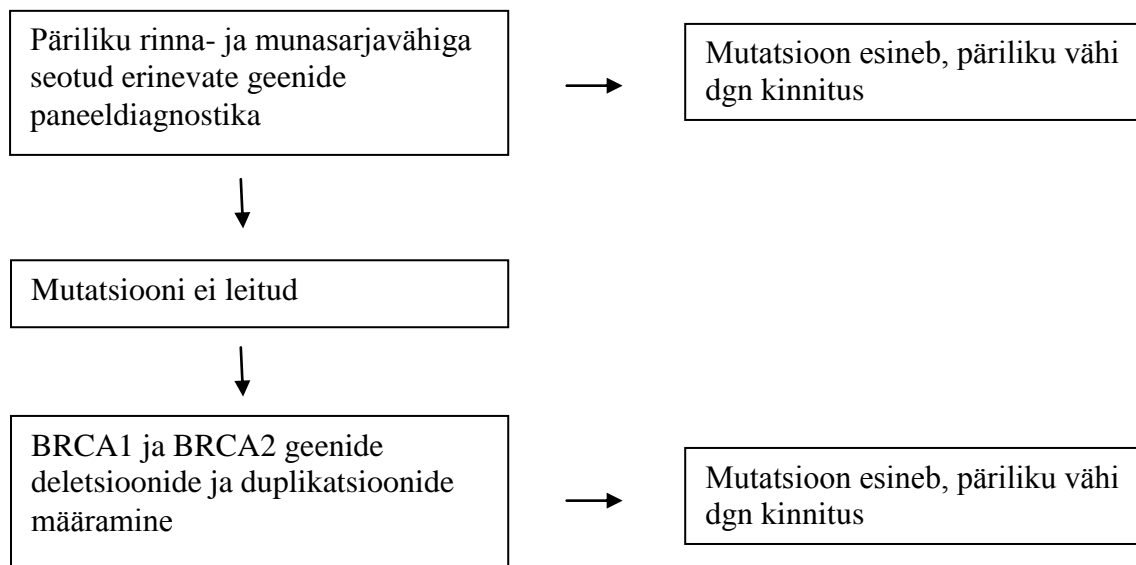
### 1.3. Mutatsiooni määramise võimalused (teostamise järjekorras)

- 1) Pärilik rinna- ja munasarjavähk – BRCA1 geeni 2 põhimutatsiooni (*5382insC* ehk *p.Gln1756Profs74X* ja *4154delA* ehk *p.Glu1345Glufs21X*).
- 2) Pärilik rinna- ja munasarjavähk – BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, CDH1, CHEK2, BRIP1, PALB2, NF1, TP53 jt seotud geenide kodeerivate alade mutatsioonid, paneeldiagnostika (sekveneerimine).
- 3) Pärilik rinna- ja munasarjavähk – BRCA1 geeni eksonite deletsioonid, duplikatsioonid.
- 4) Pärilik rinna- ja munasarjavähk – BRCA2 geeni eksonite deletsioonid ja duplikatsioonid.





Tähis	JKL-165
Viide	
Versioon	01



**Joonis 1.** Päriliku rinna- ja munasarjavähi geeniuuringute algoritm

## 2. RAVI JA JÄLGIMINE

**2.1.** Üldised ravi põhimõtted on toodud sporaadilise rinnavähi ja munasarjavähi ravijuhises. Käsitluse iseärasused sõltuvalt geenimutatsioonide tüübist.

### 2.2. Pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom - BRCA1, BRCA2 mutatsioonid

2.2.1. Kõrge risk rinna- ja munasarjavähi tekkeks, meestel risk eesnäärmevähi ja rinnavähi tekkeks.

2.2.2. Patsiendiga arutada individualiseeritud otsused:

- Profülaktiline bilateraalne mastektoomia, kontralateraalne mastektoomia (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks).
- Bilateraalne salpingo-ooforektoomia (>35 aastased, kes ei planeeri enam lapsi) - eelistatult. Kui bilateraalne salpingo-ooforektoomia ei ole võimalik, siis 2 korda aastas bimanuaalne läbivaatus, transvaginaalne UH-uuring, onkomarkerite CA125 ja H4 määramine (alustada 30 – 35 aastaselt).
- Kempreventsioon tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoritega.

2.2.3. BRCA mutatsiooniga rinnavähk on prediktiivselt kemosensitiivne haigus, toimivad DNA kahjustust tekitavad preparaadid (plaatina sisaldavad raviskeemid). Olapariib (*pole Eesti Haigekassa poolt finantseeritud*) on näidutatud säilitusravina patsientidele, kellel esineb plaatinatundlik retsidiveerunud BRCA mutatsiooniga (idurakuline või somaatiline) kõrgelt diferentseerunud seroosne epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel esineb ravivastus (täielik või osaline vastus) plaatinapõhisele keemiaravile.

#### 2.2.4. Jälgimine

- Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
- Arstil kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas;
- 1 kord aastas mammogramm (alates 30-aastaselt), 1 kord aastas MRT rindadest (alates 25-aastaselt);



Tähis	JKL-165
Viide	
Versioon	01

- d) 2 korda aastas günekoloogiline läbivaatus, transvaginaalne UH-uuring, onkomarkerite CA125 ja H4 määramine (alustada 30–35 aastaselt);
- e) BRCA2 mutatsiooniga meestel alates 40-aastaselt eesnäärmevähi skriining ja kliiniline rindade kontroll kord aastas alates 35-eluastast. BRCA1 mutatsiooniga meestele võib süvendatud jälgimist kaaluda eesnäärmevähi suhtes (arvestada pereanamneesi).

### 2.3. Li-Fraumeni sündroom - TP53 mutatsioon

- 2.3.1. Kõrge risk noores eas rinnavähi tekkeks, teistest kasvajatest võib esineda sarkoom lapseas, ajuvähk, adrenokortikaalsed kasvajad.
- 2.3.2. Profülaktiline bilateraalne mastektoomia, kontralateraalne mastektoomia (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks).
- 2.3.3. Jälgimine
  - a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
  - b) Arstil kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas;
  - c) 1 kord aastas mammogramm (alates 30-aastaselt), 1 kord aastas MRT rindadest (alates 25-aastaselt);
  - d) 1 kord aastas üldine arstlik läbivaatus ja kogu keha MRI (muude paikmete kasvajate välistamiseks);
  - e) Koloskoopia 2-5 aastase intervalliga (alustada 25. aastaselt);
  - f) Nahalesioonide jälgimine 1 kord aastas.

### 2.4. Cowdeni sündroom – PTEN mutatsioon

- 2.4.1. Kõrgenenud risk rinnavähiks, teistest kasvajatest risk kilpnäärme- ja endomeetriumi vähi tekkeks.
- 2.4.2. Profülaktiline bilateraalne mastektoomia, kontralateraalne mastektoomia (võimalus rindade koheseks rekonstruktsiooniks). Kaaluda hüsterektoomiat.
- 2.4.3. Jälgimine
  - a) Rindade enesekontroll 1 kord kuus;
  - b) Arstil kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas;
  - c) 1 kord aastas mammogramm (alates 30.aastaselt), 1 kord aastas MRT rindadest (alates 25 aastaselt);
  - d) 1 kord aastas transvaginaalne UH-uuring, endomeetriumi biopsiad (alustada 30 – 35 aastaselt);
  - e) Kilpnäärmest 1 kord aastas ultraheli;
  - f) Koloskoopia 5-aastase intervalliga (alustada 35. aastaselt);
  - g) Ultraheli neerudest 1-2 aastase intervalliga (alustada 40.aastaselt).

### 2.5. Peutz-Jeghersi sündroom – STK11 mutatsioon

Kõrgenenud risk rinna- ja munasarjavähi tekkeks, kolorektaalsed kasvajad.

### 2.6. Pärilik diffuusse maovähi sündroom – CDH1 mutatsioon

Kõrgenenud risk lobulaarseks rinnavähiks.

### 2.7. PALB2, CHEK2, NBN mutatsioon

Risk rinnavähi tekkeks.



Tähis	JKL-165
Viide	
Versioon	01

- 2.8. Päriliku vähi korral on patsiendile näidustatud geneetiku konsultatsioon ja edasine jälgimine onkoloogi juures; soovitatav lähisugulaste geneetiline konsultatsioon ja testimine.**
- 2.9. Juhul kui geeniuuringute tulemusel tuvastati haiguspõhjuslik mutatsioon mõnes päriliku vähisündroomiga seotud geenis, on soovitatud geneetiku konsultatsioon.**

#### VIITED

Hematoloogia-onkoloogia kliiniku rinnavähi ravijuhis JHO-67

Hematoloogia-onkoloogia kliiniku munasarjavähi ravijuhis JHO-76

NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment Breast and Ovarian; Breast Cancer Risk Reducion. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

BRCA in Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/BRCA-in-Breast-Cancer>