

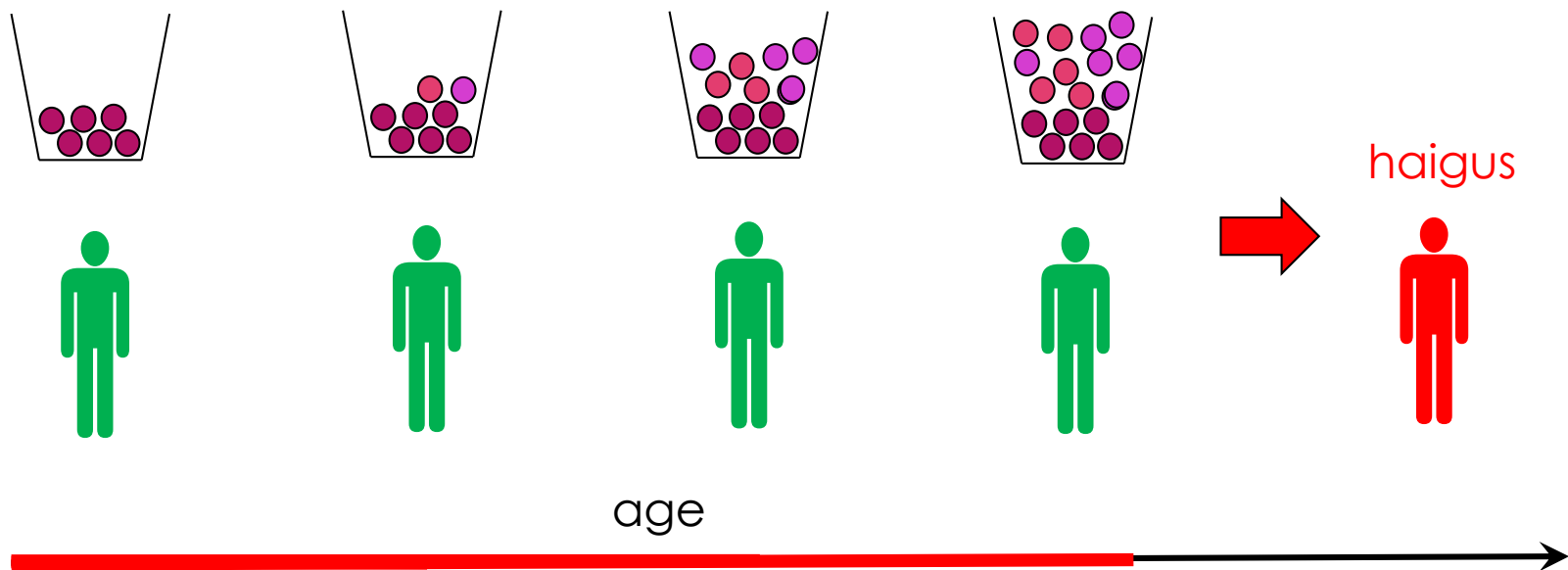
Geneetiline riskihinnang ja ennetavad uuringud rinnavähi näitel Geenivaramu võimalused

Neeme Tõnisson
Eesti Arstide Päevad
4.04.2019

Miks soovime teada geneetilisi haigusriske?

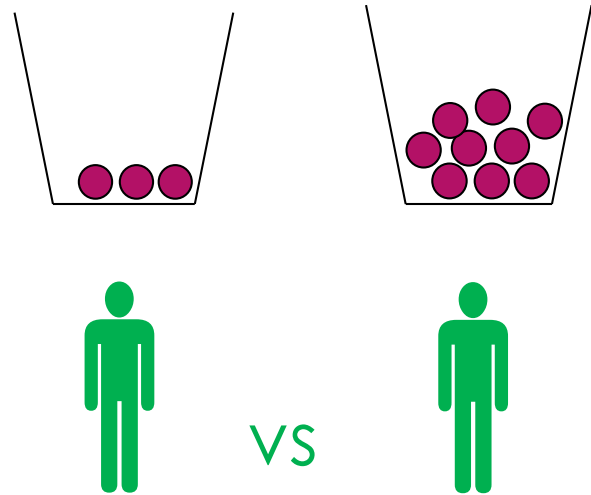
Koguriskihinnangute teadmiseks peame teadma
algkomponente

- **Geneetiine risk**
- Vanus
- Elustiil, keskkond, toit jm



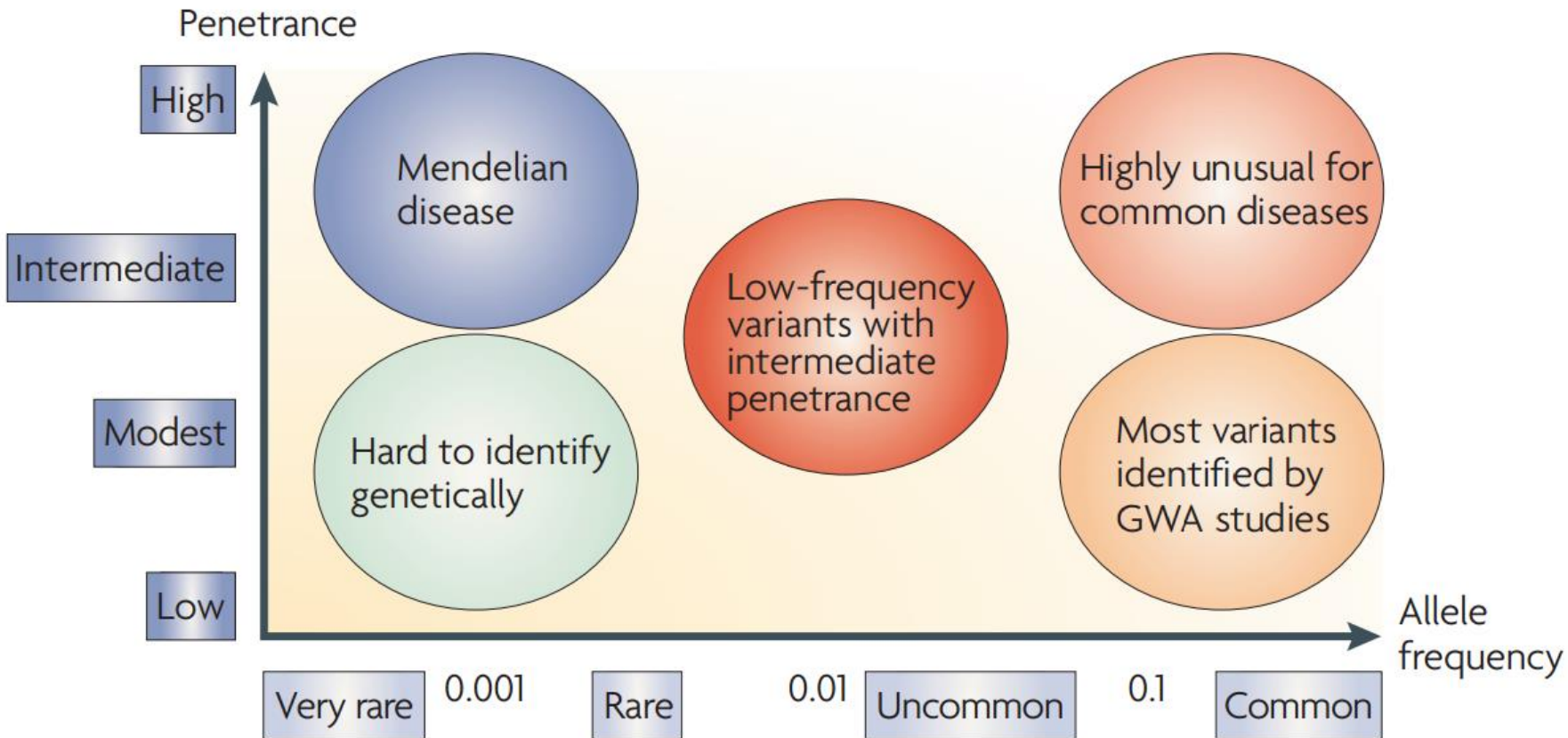
Geneetiline risk on eri inimestel erinev

- Geneetiline risk



Kõrgema geneetilise riskiga indiviidid jäävad tihtilugu haigeks nooremalt ja eluviisidega kaasnevad riskid viivad rutem haiguse tekkeni

Geenivariantide sagedused ja haigusriskid



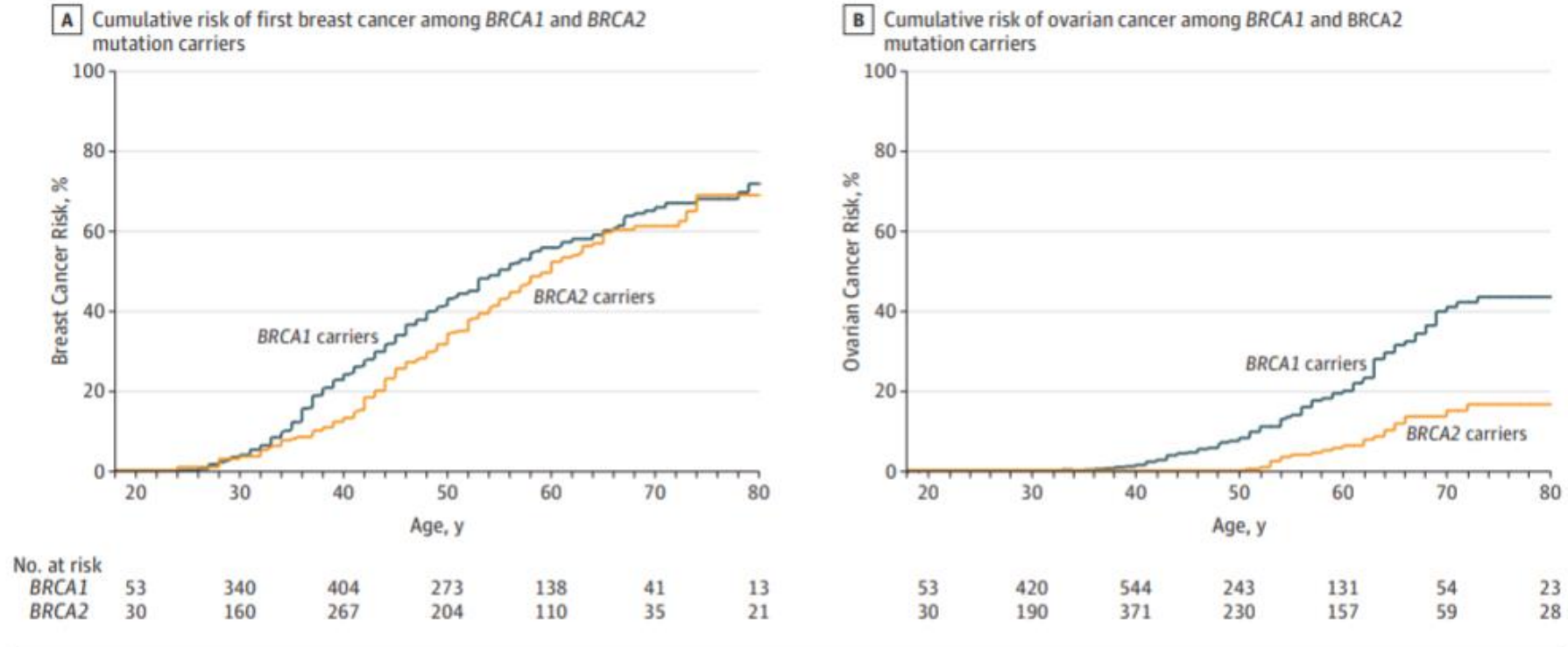
Mark I, et al. Nat Rev Genet 9, 356-369 (2008)

doi:10.1038/nrg2344

BRCA mutatsioonileidudega kaasnev kumulatiivne vähirisk



Figure 2. Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers



Kaplan-Meier estimates of cumulative risks of breast and ovarian cancers. In the breast cancer analysis, women were censored at risk-reducing bilateral mastectomy. In the ovarian cancer analysis, women were censored for risk-reducing salpingo-oophorectomy. Number at risk indicates the number

of women who remained at risk at the end of the 10-year age category (eg, in panel A, there were 138 women with *BRCA1* mutations still at risk of breast cancer at the end of the age 50-60 years period). The earliest follow-up started at age 18 years.

Keda uurida päriliku rinnavähi suhtes

Esmased rinna- ja/või munasarjavähi diagnoosiga haiged:

- Perekonnas on teada pärilik rinna- ja munasarjavähki tekitav haigusseoseline geenivariant
- Rinnavähk ≤ 50 -aastaselt, kolmiknegatiivne rinnavähk ≤ 60 -aastaselt
- Rinnavähk mõlemas rinnas või mitu erineva histoloogiaga tuumorit samas rinnas;
- Rinnavähki haigestumine olenemata vanusest ja üks faktor järgnevatest:
 - a) ≥ 1 sugulasel rinnavähk ≤ 50 -aastaselt;
 - b) ≥ 1 sugulasel olenemata vanusest diagnoositud invasiivne munasarjavähk;
 - c) ≥ 2 sugulasel on diagnoositud olenemata vanusest rinna- ja/või pankreasevähk;
- Populatsioonis kõrgem haigestumisrisk (nt Ida-Euroopa päritolu juudid)
- Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud $3 \geq$ juhtu pankreasevähk, eesnäärmevähk, sarkoom, neerupealise vähk, ajuvähk, endomeetriumi vähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk
- Invasiivne epiteliaalne munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja)
- Meessoost isikul rinnavähk.



Keda uurida päriliku rinnavähi suhtes



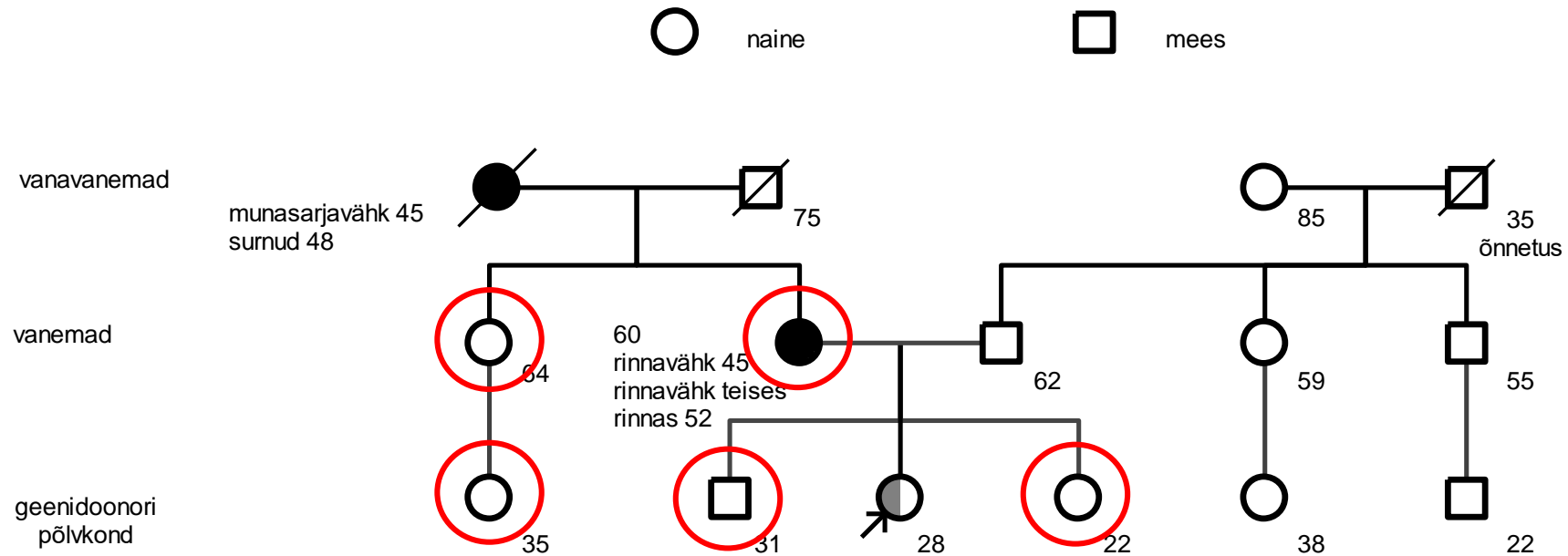
Terved kõrge perekondliku riskiga:

- Suguvõsas on haigusseosline geenivariant
- Suguvõsas on ühel isikul olnud ≥ 2 primaarset rinnavähki olenemata vanusest
- Suguvõsas on ≥ 2 isikul olnud primaarne rinnavähk (samal perekonnas)
- Suguvõsas diagnoositud ≥ 1 isikul invasiivne munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja)
- 1. või 2. astme sugulasel on diagnoositud rinnavähk ≤ 50 -aastaselt
- Patsiendil ja/või suguvõsas on esinenud ≥ 3 juhtu: pankreasevähk, eesnäärmevähk, sarkoom, neerupealise vähk, ajuvähk, endomeetriumi vähk, kilpnäärmevähk, neeruvähk, hamartomatoossed polüübid seedetraktis, difuusne maovähk
- Suguvõsas on meessoost isikul esinenud rinnavähk.



Näidissugupuu mutatsiooniga emapoolses suguvõsas

soovitatav konsultatsioon,
BRCA1 mutatsioonanalüüs



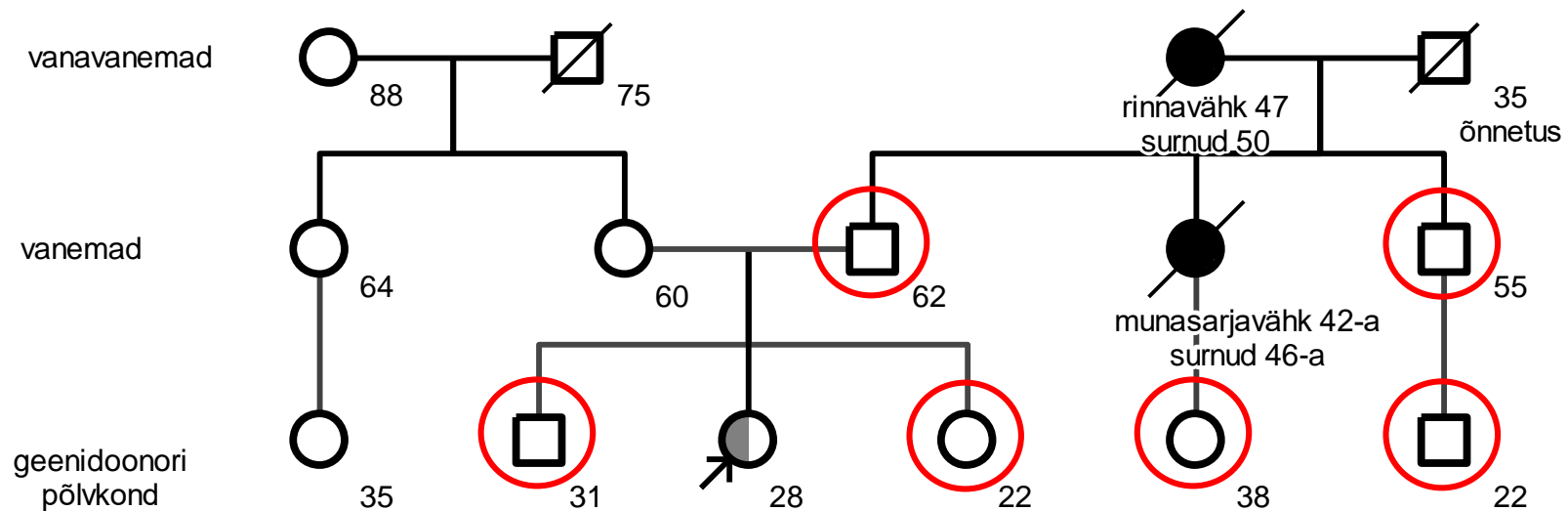
- ▶ Ainult noolekesega märgitud isikul on nõustamise hetkel teada *BRCA1* mutatsioon

Näidissugupuu mutatsiooniga isapoolses suguvõsas

soovitatav konsultatsioon, BRCA1 mutatsioonanalüüs

○ naine

□ mees



- ▶ Ainult noolekesega märgitud isikul on nõustamise hetkel teada *BRCA1* mutatsioon

Kuidas jälgida kõrge riski geenileiu korral, nt BRCA1, BRCA2 haigusseoselised geenivariandid



- Rindade enesekontroll 1 kord kuus, arstlik kliiniline rindade uurimine 2 korda aastas
- 1 kord aastas mammogramm (alates 30-aastaselt)
- 1 kord aastas MRT rindadest (alates 30-aastaselt)
- 2 korda aastas transvaginaalne UH-uuring, onkomarkerite CA125 ja HE4 määramine (alustada 35 aastaselt)
- Individuaalsed otsused
 - Profülaktiline bilateraalne või kontralateraalne mastektoomia kohese rekonstruktsiooniga
 - Profülaktiline salpingo-ooforektoomia (naised, kes ei planeeri enam lapsi, soovitatavalt alates 35. eluaastast BRCA 1 mutatsioonil korral ja alates 45. eluaastast BRCA 2 mutatsioonil korral).
 - Kemopreventsioon tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoritega
- BRCA2 mutatsiooniga meestel alates 40-aastaselt eesnäärmevähi skriining ja kliiniline rindade kontroll kord aastas alates 35-eluaastast. BRCA1 mutatsiooniga meestele kaaluda eesnäärmevähi sõeluuringut

Kui on info geenivariantide kohta, kas edastada

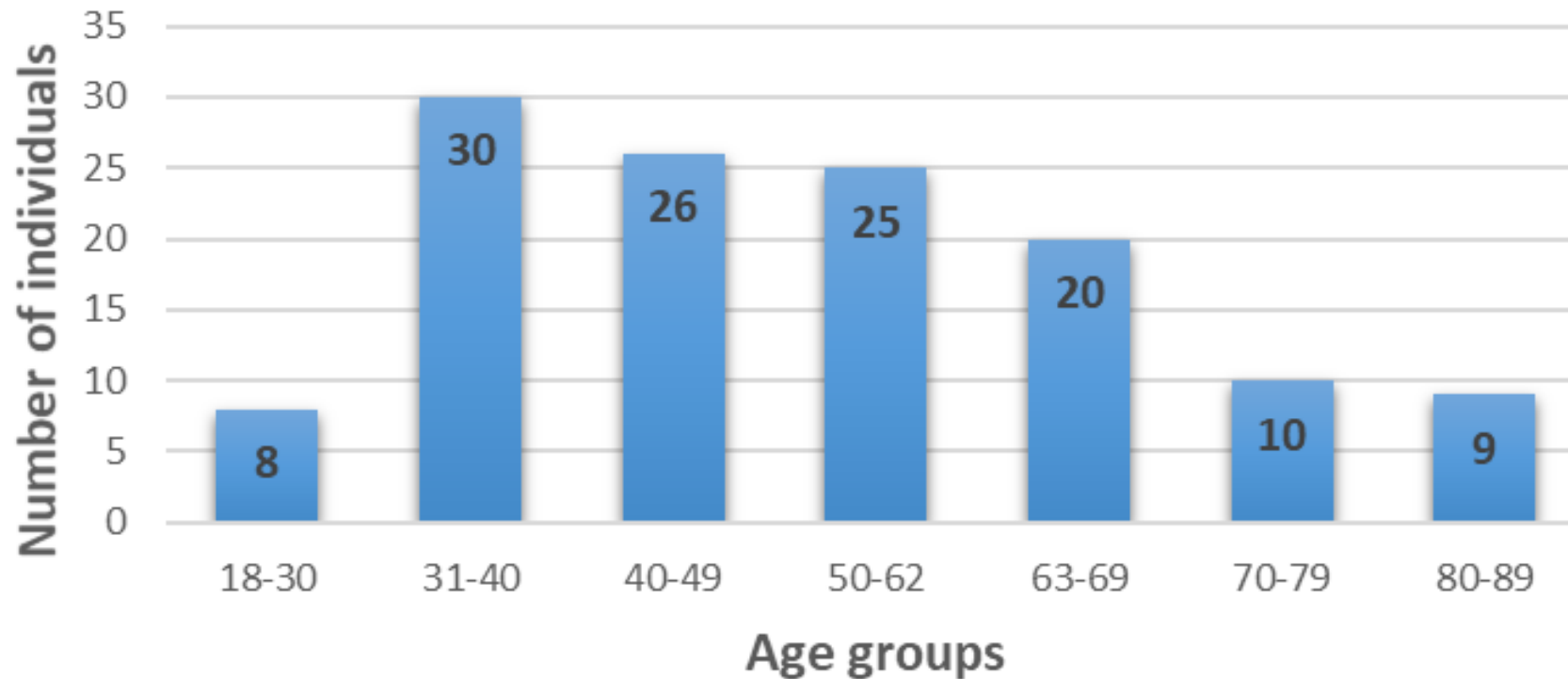


- Inimgeeniuringute seadus – õigus teada, õigus mitte teada
- ACMG – sekkumist võimaldavad geenid / variandid, edastada sõltumata vanusest ja soost
- Muud kliinilised juhendid



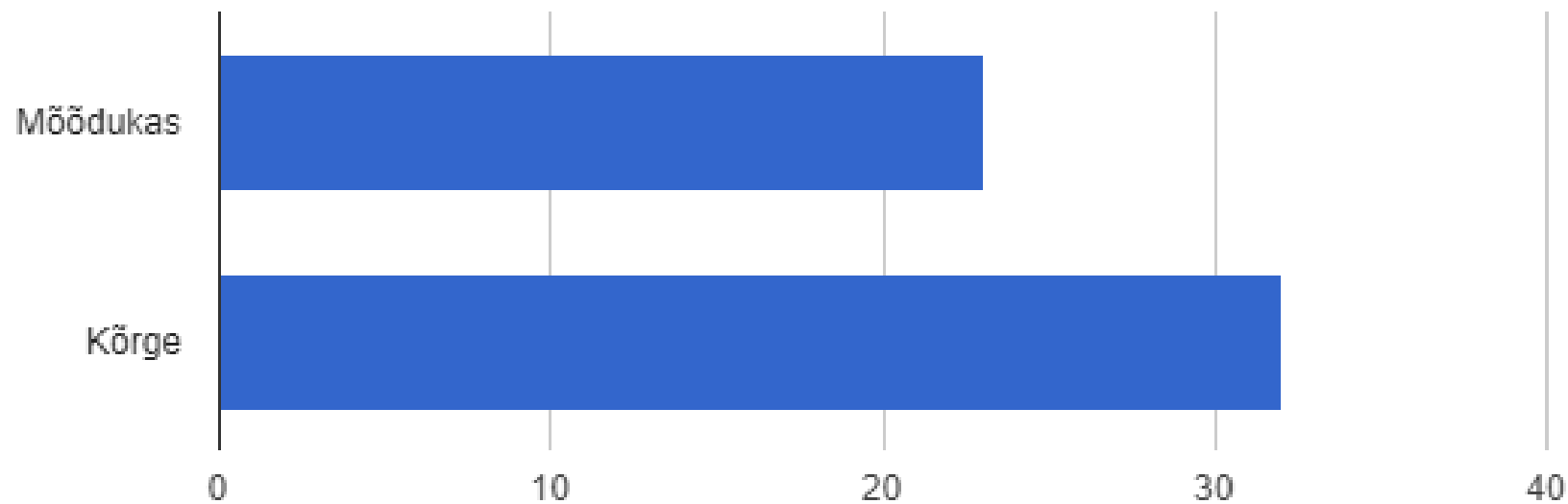
EGV rinnavähiseoseliste geenileidudega naiste vanuseline jaotus

Age distribution of women in RITA BC cohort



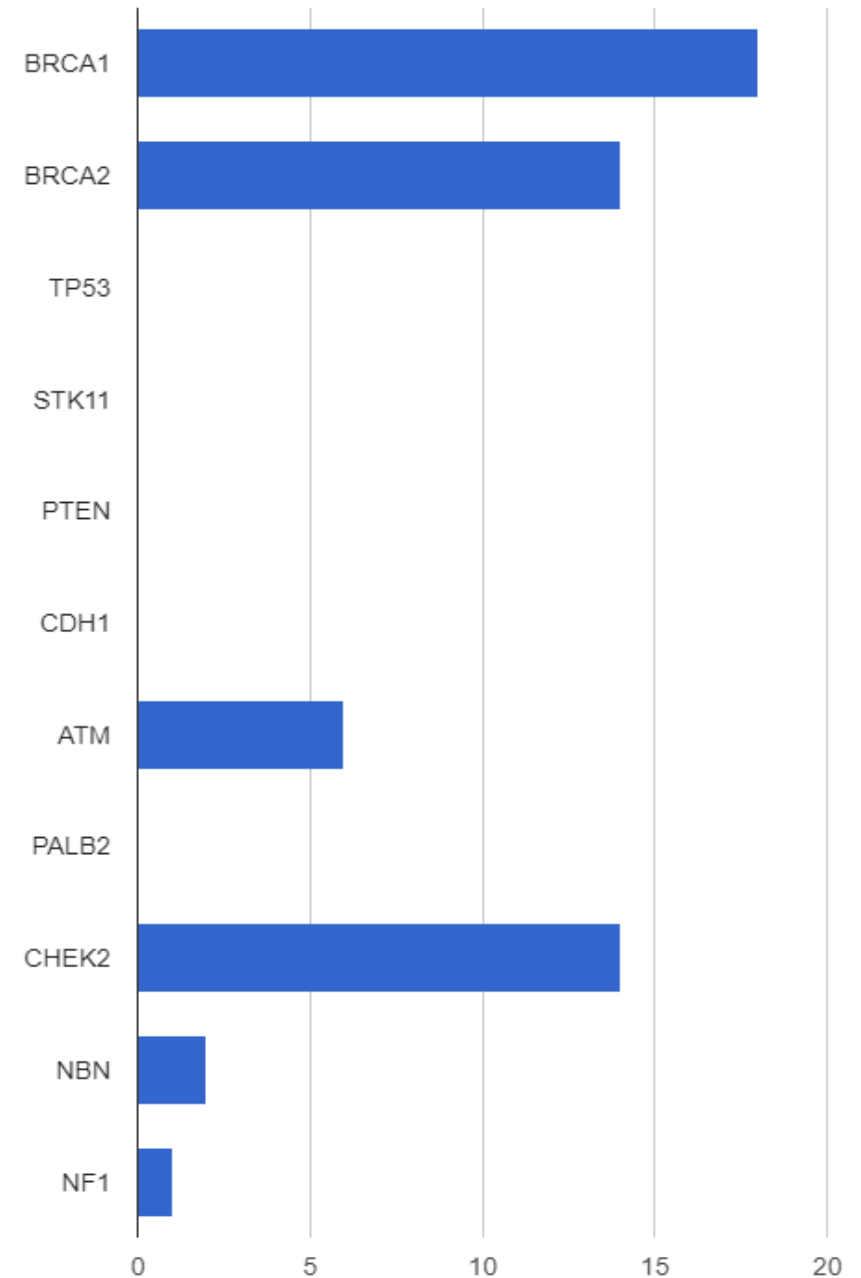
Kõrge vs mõõduka riski leid, 56 GD

- ▶ Kõrge riski leiuga (BRCA1, BRCA2) indiviide käinud 32, (58,2%)
- ▶ Mõõduka riski leiuga (CHEK2, ATM, NBN, NF1) indiviide käinud 23, (41,8%)



Geen, 56 GD

- ▶ BRCA1 (18, 32,7%)
- ▶ BRCA2 (14, 25,5%)
- ▶ CHEK2 (14, 25,5%)
- ▶ NBN (2, 3,6%)
- ▶ NF1 (1, 1,8%)
- ▶ TP53 (0, 0,0%)
- ▶ STK11 (0, 0,0%)
- ▶ PTEN (0, 0,0%)
- ▶ CDH1 (0, 0,0%)
- ▶ ATM (6, 10,9%)
- ▶ PALB2 (0, 0,0%)

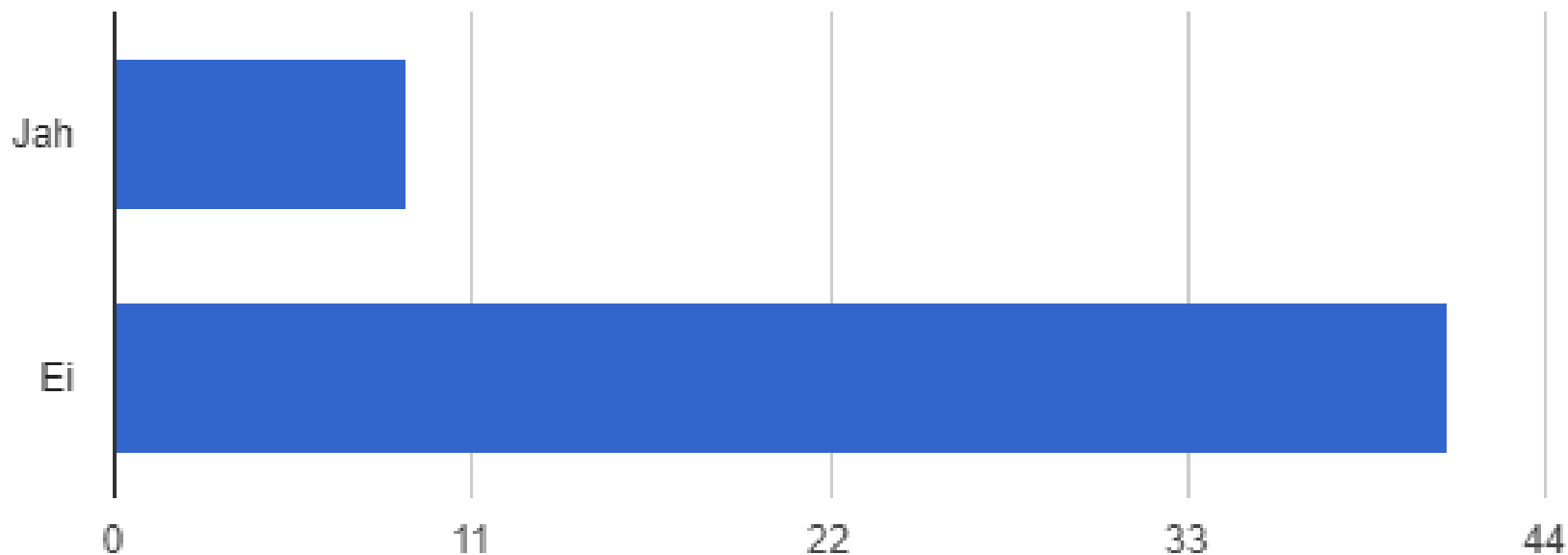


Varasem vähianamnees

Jah (9, 18,0%),

Ei (41, 82,0%)

6 isikul puudu-VV ootel

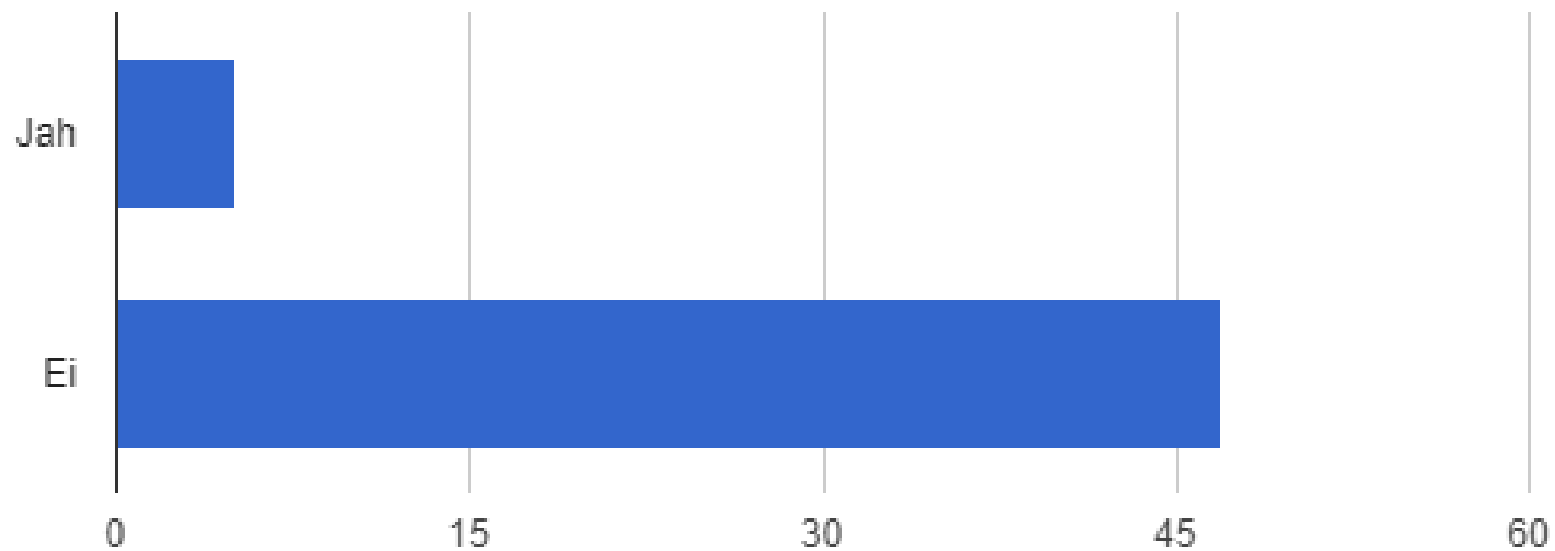


Varasem nõustamine, isik või pere

Jah (5, 9.6%),

Ei (47, 90.4%)

4 isikul puudu-VV ootel

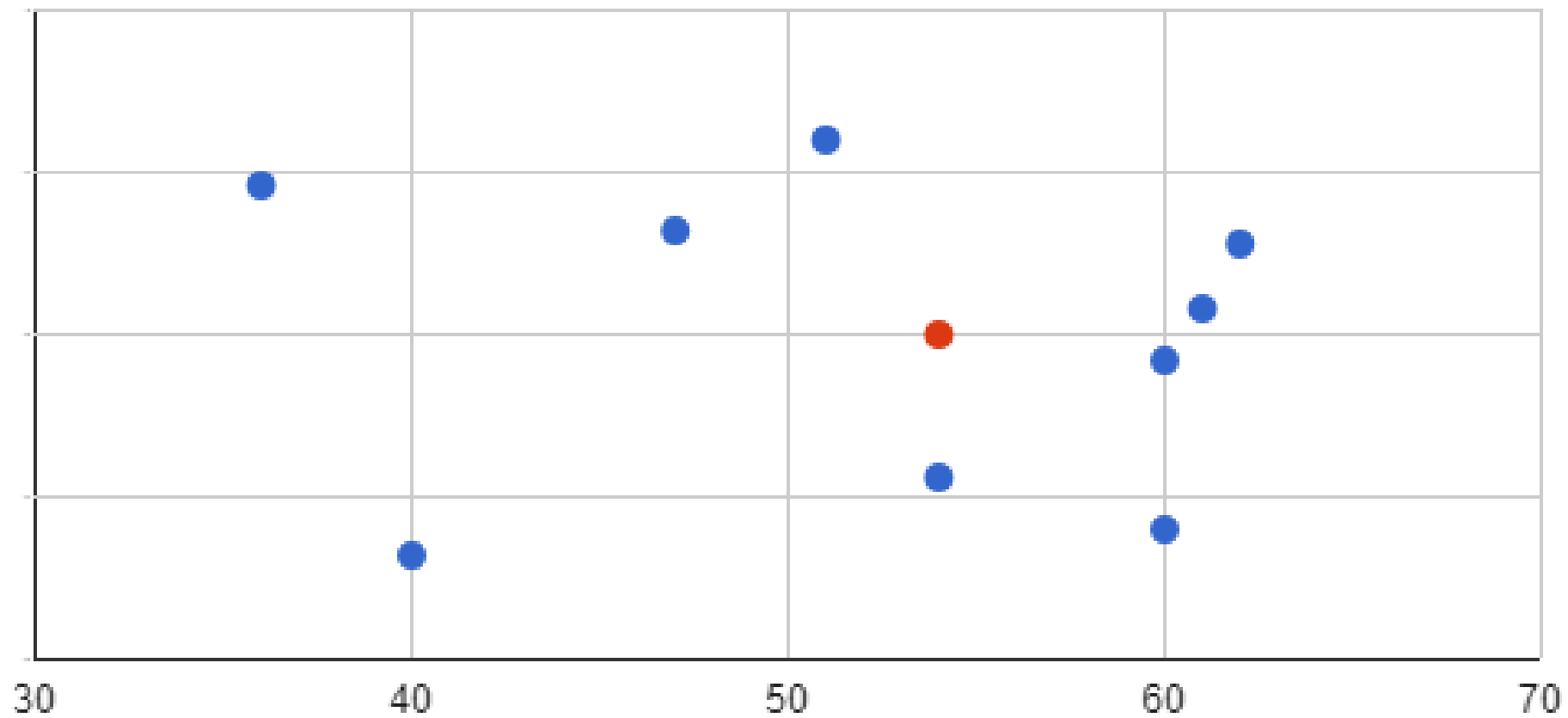


Varasemat vähijuhud, 56 GD

Gene	Cancer dgn	Dgn year	Age when cancer dgn
BRCA2	Malignant neoplasm of breast (C50)	2008	61
BRCA1	Malignant neoplasm of breast (C50)	2014	62
BRCA1	Malignant neoplasm of breast (C50)	1986	36
BRCA1	Malignant neoplasm of breast (C50)	2014	54
CHEK2	Malignant neoplasm of upper-outer quadrant of breast (C50.4)	2013	40
BRCA1	Malignant neoplasm of ovary (C56)	2002	51
BRCA1	Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis (C64)	2000	47
BRCA1	Malignant neoplasm of ovary (C56)	2018	60
CHEK2	Malignant neoplasm overlapping major salivary gland site (C08.8)	2012	60


5 varasemat rinnavähki; 3/5 >50 a, 2/5 <50 a

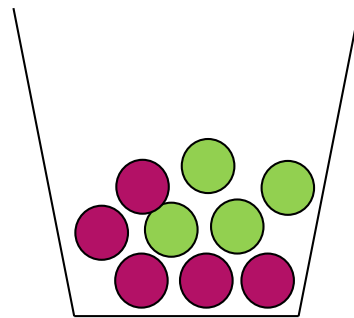
Vanus haigestumise ajal



Kui hästi me suudame komplekshaiguste geneetilist riski hinnata?

 Mõõdetav geneetiline risk

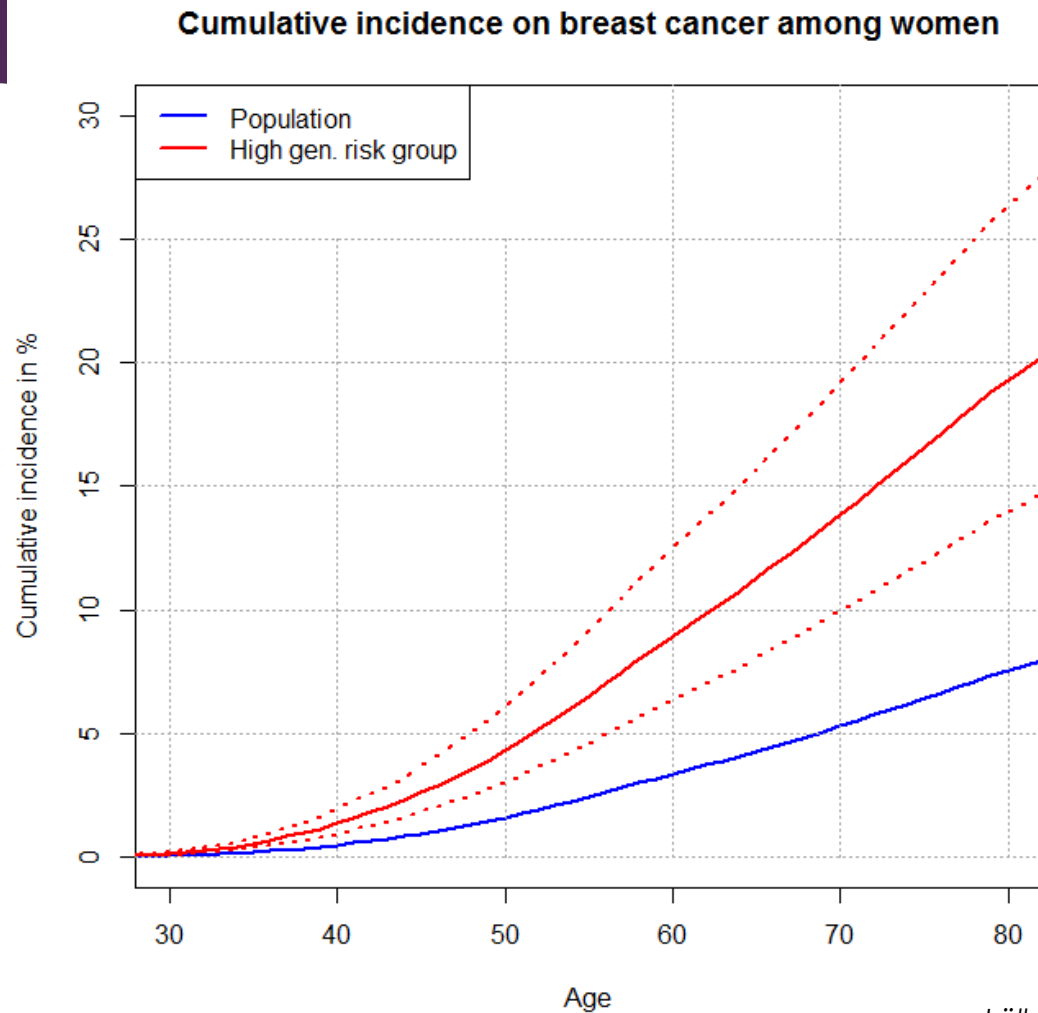
 (Veel) mõõtmata geneetiline risk



Oskus paremini ja täpsemalt hinnata individuaalset geneetilist riski paraneb pidevalt

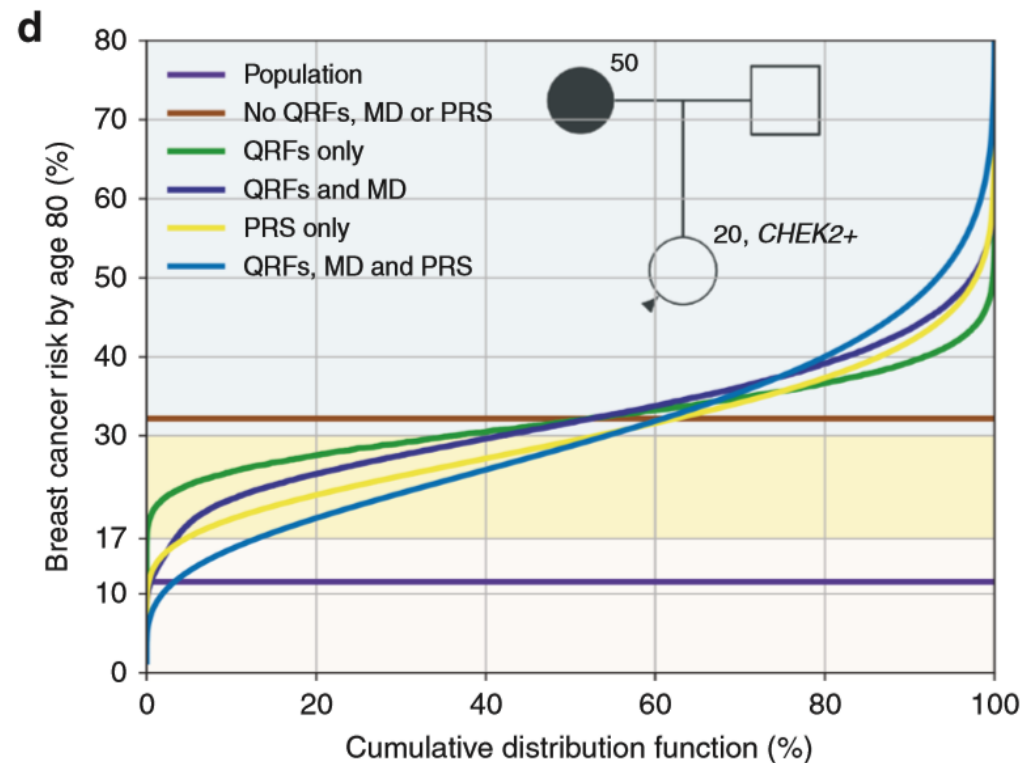
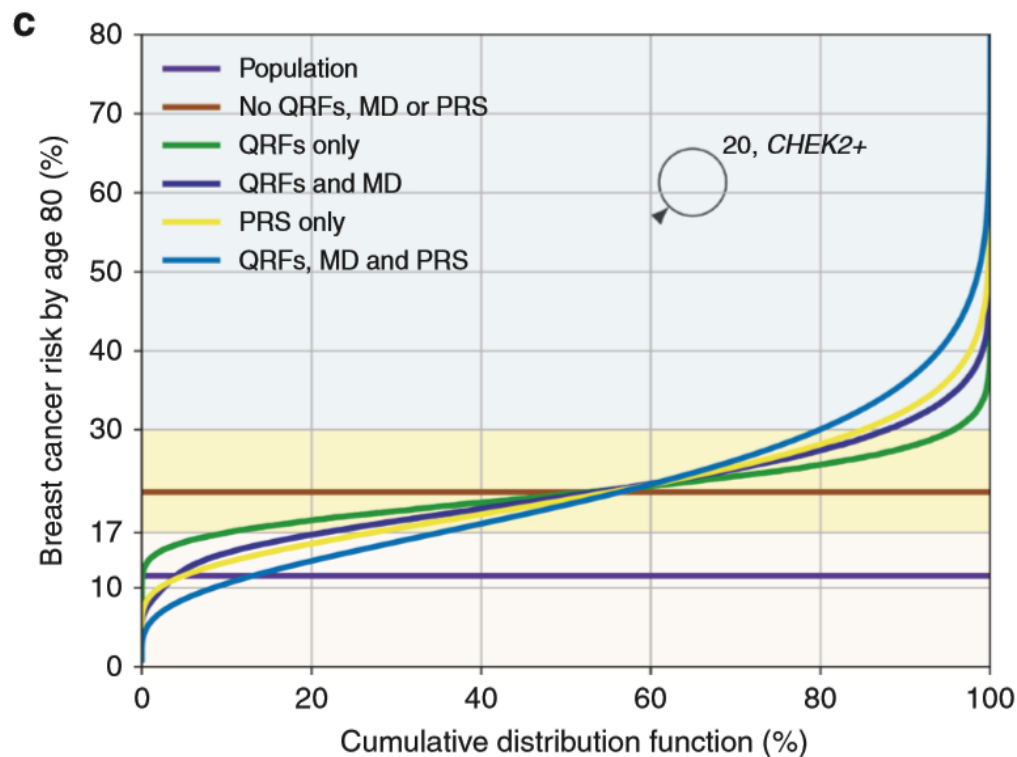


Rinnavähi polügeenne riskihinnang



Lähitulevik – koguriskimudelid

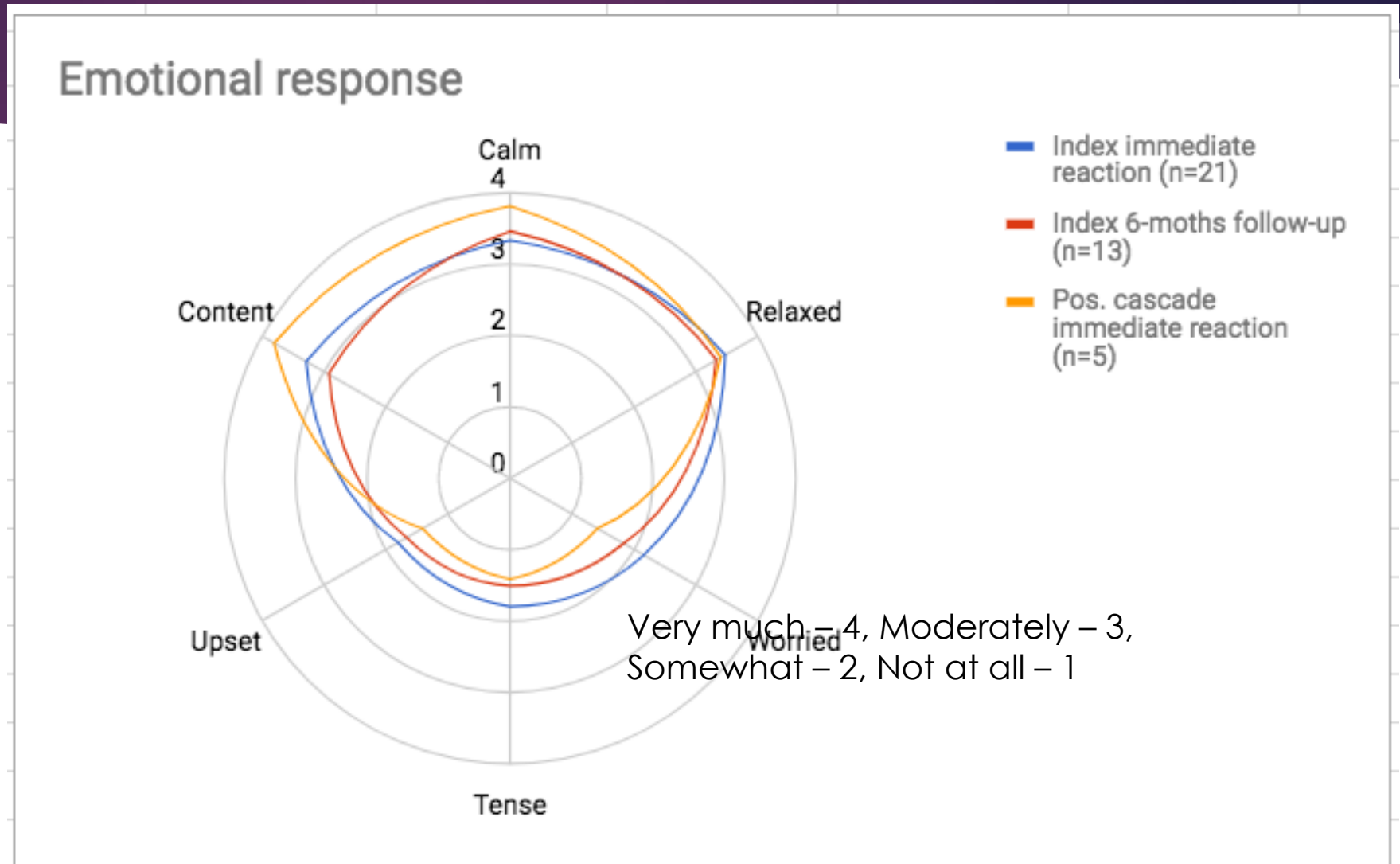
Lee A et al. 2019, *Genetics in Medicine*



On the basis of the full set of RFs (light blue line labeled “QRFs, MD and PRS,” Fig. 3a), 35.2% of CHEK2 1100delC carriers would be reclassified as at near-population risk and 20.1% as at high risk.

CHEK2 1100delC carrier with a mother affected with BC at age 50 would be categorized as high risk (lifetime risk of 32.2%) on the basis of FH alone (Fig. 3b, d), whereas on the basis of the full set of RFs (light blue line labeled “QRFs, MD and PRS,” Fig. 3b), 54.2% of such women would be reclassified as moderate or near population risk.

BRCA1, BRCA2



State-trait anxiety inventory
- STAI Y-6 item

Kuidas edasi?



- ▶ Kliinilises töös kindlasti senisest enam uuringuid onkoloogidelt
- ▶ Perearstidel palve mõelda päriliku vähi võimalusele
- ▶ Liberaalne suhtumine. Vanusepiirid võivad Eestis olla teised

EGV

- ▶ Pakume võimalusi edasisteks riiklikeks pilootuuringuteks
 - ▶ KOGU kohort on prospektiivne pilootuuring
- ▶ Riskimudelite täiendamine
- ▶ Tekitada töövoog (valitud) andmete ülekandmiseks tervise infosüsteemidesse
- ▶ Vajalikud IGUS muutused
- ▶ Vastavus regulatoorsetele aktidele

TÜ Eesti Geenivaramu koostööpartnerid



REPUBLIC OF ESTONIA
MINISTRY OF SOCIAL AFFAIRS



Geenidonorid,
pere- ja eriarstid



European Union
European Regional
Development Fund



Investing
in your future

... ja paljud teised

This research was supported by the European Union
through the European Regional Development Fund
(Project No. 2014-2020.4.01.15-0012)
And PUT736 national personal grant