



Regionaalhaigla

Personaliseeritud sõeluuring- parem elumus?

Riina Kütner, PERH

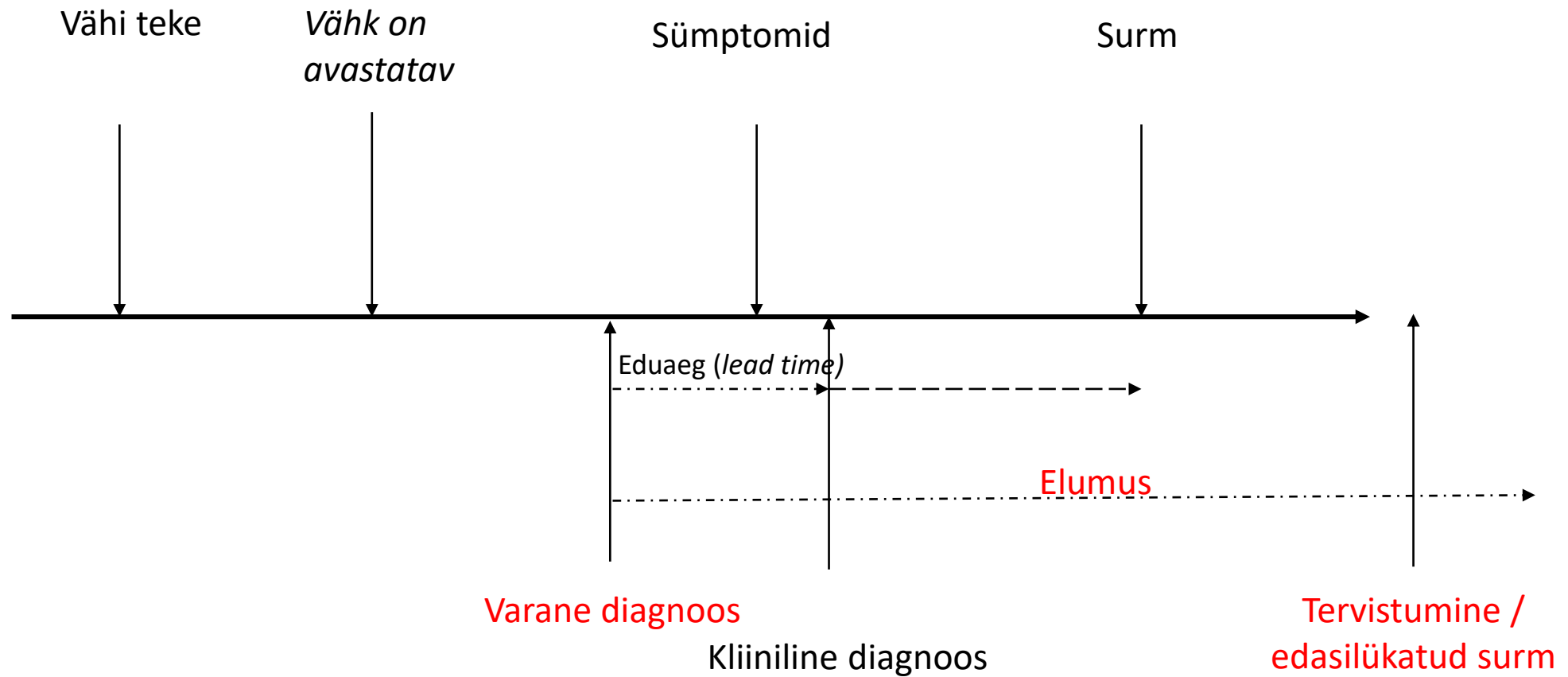
Tänu: Hannes Jürgens(TÜK), Vahur Valvere (PERH),

Kaire Innos (TAI), Tuuli Sokmann(TAI), Ksenia Niglas (EHK)

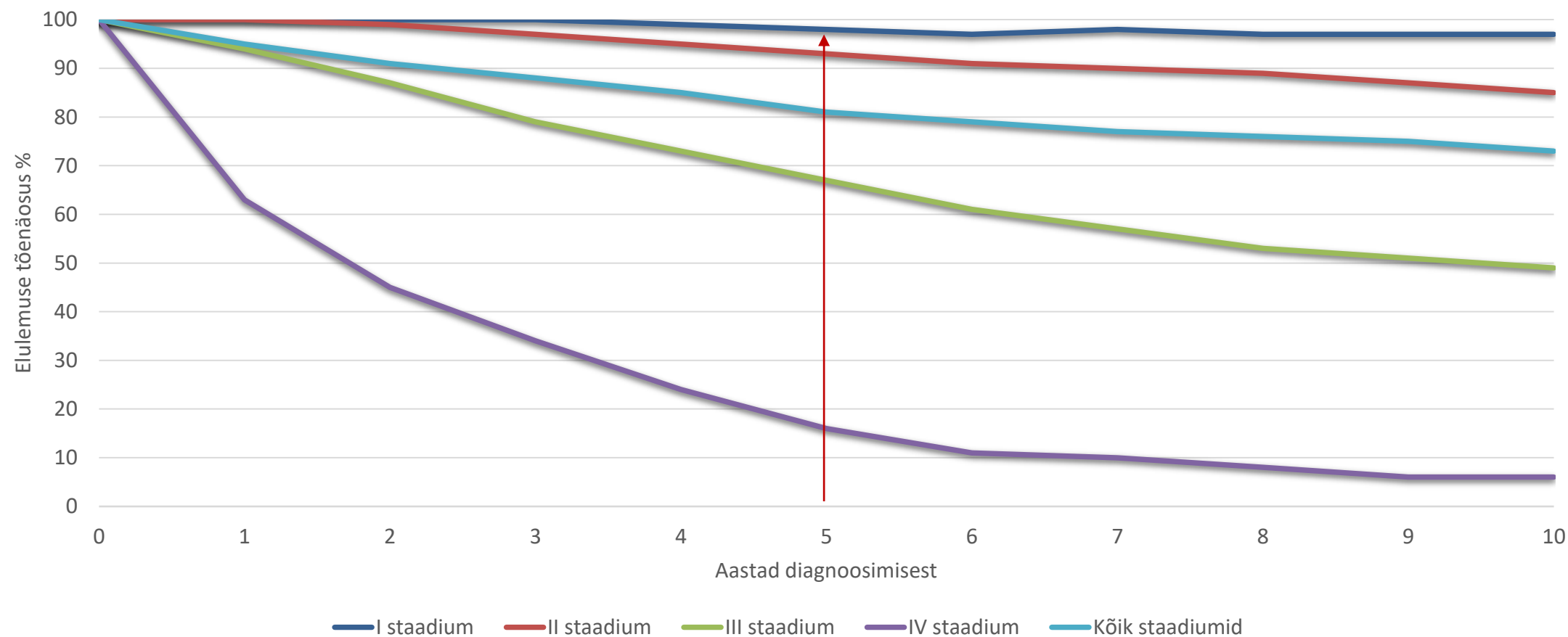
Rinnavähki haigestumus ja suremus

- Rinnavähk on jätkuvalt oluline rahvatervise probleem Eestis, olles 35–74-aastaste naiste seas kõige sagedasem vähkkasvaja ning vähist tingitud surma põhjus
- Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2019. aastal Eestis 843 rinnavähi esmasjuhtu ja Tervise Arengu Instituudi surma põhjuste registri andmetel registreeriti 2020. aastal 257 rinnavähist põhjustatud surma
- Suremuse vähendamiseks on senisest efektiivsema ravi kõrval väga olulisteks teguriteks veel haiguse tõhusam ennetamine ja varasem avastamine

Vähi areng ja diagnoosimine



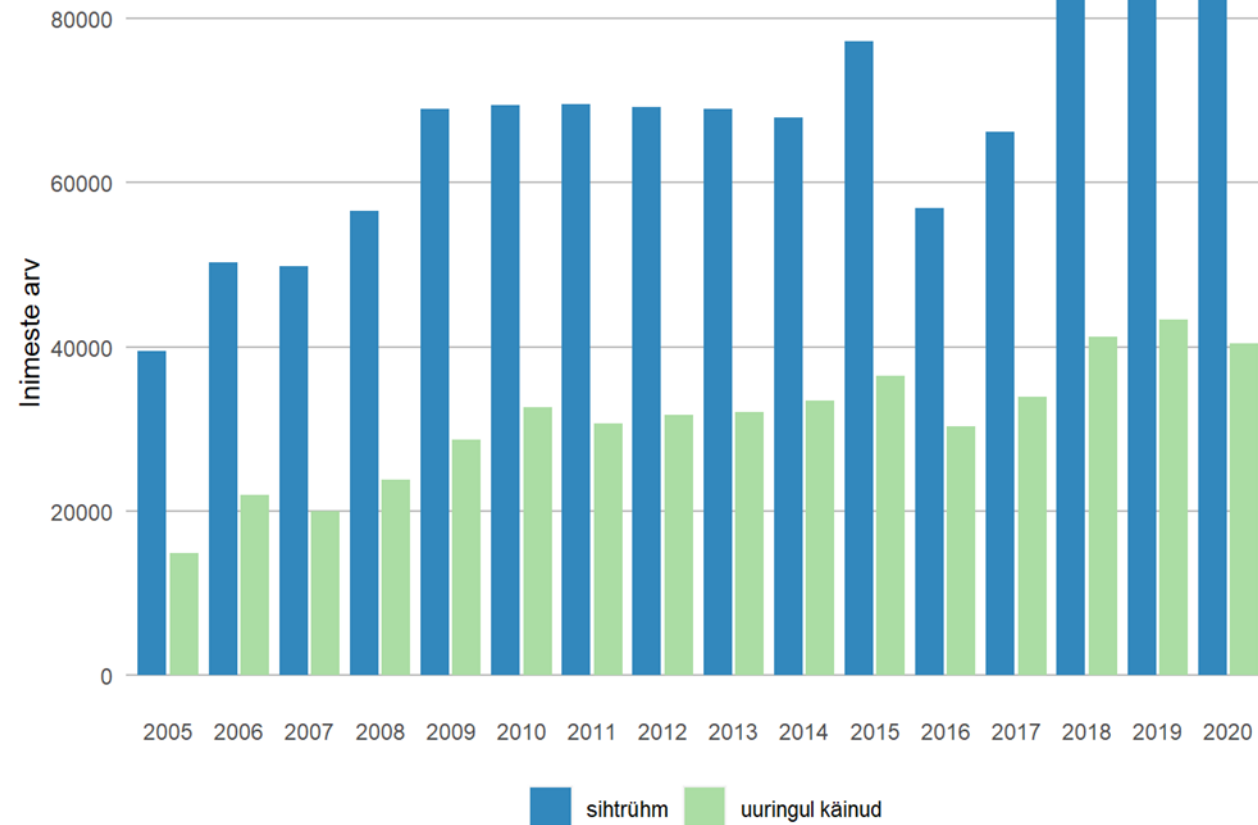
Rinnavähi suhtelise elumuse kõverad Eestis staadiumi järgi, 2012–2016



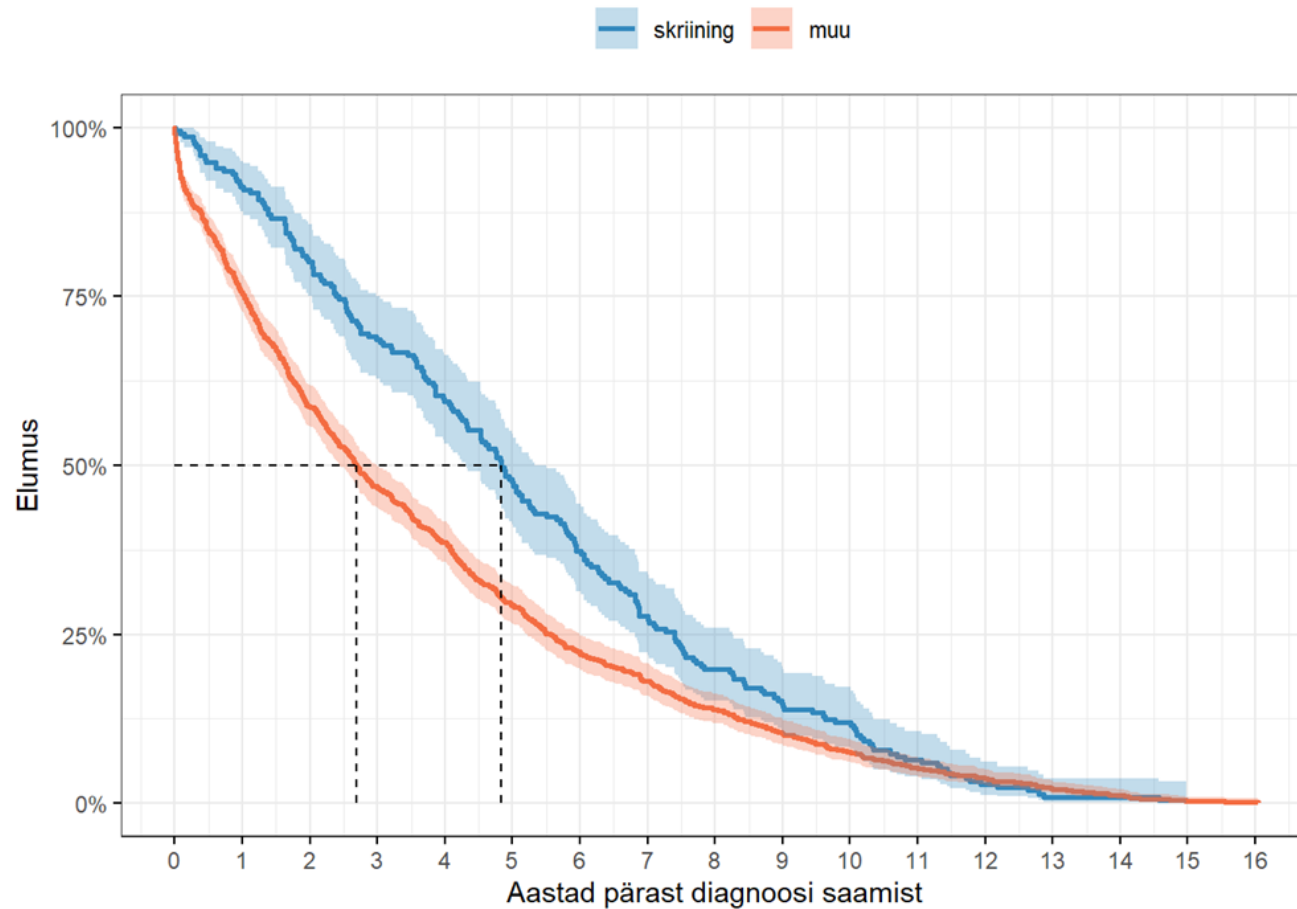
Rinnavähki haigestumus staadiumite kaupa

Rinnavähk C50				
	2017		2018	
Juhtude arv naistel kokku	765		836	
Neist elupuhuseid	754		828	
Elupuhuste seas staadium	2017		2018	
I	231	31%	267	32%
II	279	37%	298	36%
III	113	15%	122	15%
IV	70	9%	79	10%
Teadmata	61	8%	62	7%
Kokku	754	100%	828	100%
5 a suhteline elulemus				
	2012-2016			
Kõik staadiumid	80			
I	97			
II	93			
III	65			
IV	15			

Rinnavähi sõeluuringu sihtrühma suurus ja uuringus osalenud inimeste arv aastate lõikes



Rinnavähi patsientide elumus vastavalt skriiningul osalemisele



tüüp	1a.	5a.	10a.
skriining	99%	92%	84%
intervall	98%	88%	77%
muu	93%	77%	67%

Rinnavähi riskifaktorite mõju ja kumulatiivne risk

Riskitegur	Suhteline risk
Sugu (naised <i>versus</i> mehed)	100
Vanus (alla 50 <i>versus</i> üle 50)	6,7
Endokriinsed tegurid:	
• varane menarhe (alla 10)	1,4–1,9
• hiline esmasünnitus (üle 35)	1,7
• mittesünnitamine	1,4
• hiline menopausi teke (üle 55)	1,3
Atüüpiline hüperplaasia või <i>in situ</i> lobulaarkartsinoom	4,0–5,0
Geneetiline eelsoodumus:	
• rinnavähk esimese astme sugulasel	2,0–7,0
• BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonid	10–30
• P53 mutatsioonid (Li-Fraumeni sündroom)	1,5–6,0
• Cowdeni sündroom	2,0–4,0
• teised haigusrisiki suurendavad geenivariandid	1,06–7,14
Rinnanäärme varasem kiiritamine	35
Hormoonasendusravi:	
• östrogeenravi	1,1–1,3
• östrogeeni ja progestageeni kombinatsioon	1,4–3,0
Rasvtõbi (kehamassi indeks üle 30)	1,5–2,0
Alkoholi regulaarne tarvitamine	1,1–2,2
Tihedad rinnad mammograafial	2,2–5,3

	Kumulatiivne risk vanuseks 74 (%)
Maailmas kokku	5,03
Piirkond:	
Põhja-Ameerika	9,32
Euroopa	8,06
Kesk- ja Ida-Euroopa	6,1
Lääne-Euroopa	9,9
Lõuna-Euroopa	8,51
Põhja-Euroopa	9,63
Riik:	
Eesti	6,69
Läti	6,96
Leedu	6,51
Soome	9,91
Rootsi	9,95
Norra	9,47
Taani	9,47
Suurbritannia	9,87
Saksamaa	9,09

Rinnavähi riski tõstvad pärilikud geenimutatsioonid

Kõrge risk: BRCA1, BRCA2,
TP53, PALB2, STK11, PTEN,
CDH1

Mõõdukas risk: ATM,
CHEK2, BARD1, NF1



Erinevused kasvaja iseloomus?

- Noortel rohkem kolmiknegatiivset vähki, seetõttu kõrgem metastaseerumisoht
- Kolmiknegatiivne: ER/PR/HER2 negatiivne, sageli ka BRCA mutatsiooniga sama tüüp
- Ravivõimalused piiratumad, nõuab agressiivsemat ravi (plaatina?)
- PARP-inhibiitorid BRCA-mut kandjaile (adjuvantravis ka Eestis?)

Probleemi olulisus

- Mammograafilisele sõeluuringule, millel on tõendatult rinnavähi suremust langetav mõju, kutsutakse Eestis praegu naisi **vanuses 50–69** eluaastat iga kahe aasta järel. Probleem on naiste vähene **osalus selles (50–56%)**, mis on oluliselt vähem kui tõhususe tagamiseks vajalik minimaalne 70%.
- Kõigist rinnavähkidest maailmas **1/14st on alla 40** aastastel, 1/8st on alla 45 aastastel. Noortel rohkem kolmiknegatiivset (agressiivseim!) rinnavähki
- 25-30 aastaste elumus on 70% võrreldes vanemate 85%-ga
- Sõeluuringu elupäästva mõju suurendamiseks võiks laiendada sihtrühma kuni 74. eluaastani, täiendada kaasamise võimalusi ja tõsta veelgi ühiskonna teadlikkust uuringu vajalikkusest. Lisaks võiks muuta sõeluuring riskihinnangu alusel personaliseeritumaks. Sellest soovist ajendatuna korraldas EstPerMed I konsortsium aastatel 2018–2021 Eestis rinnavähi teemalise pilootprojekti, milles osales üle tuhande geenidoonorist naise

Personaalmeditsiini kliiniline juhtprojekt rinnavähi täppisennetuses 2018-2020

Konsortsium EstPerMed I



Olemuselt jälgimis- ja teostatavusuuring Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu geenidoonorite baasilt ja koostöös TÜ Genoomika Instituudiga

Projekti juhid - algselt dr P. Padrik, hiljem dr H. Jürgens

Onkolooge - 10, neist PERH-st dr. V. Valvere, R. Kütner ja T. Metsaots

Meditsiinigeneetikuid - 2, dr N. Tõnisson Tartust ja dr. L.Roht Tallinnast



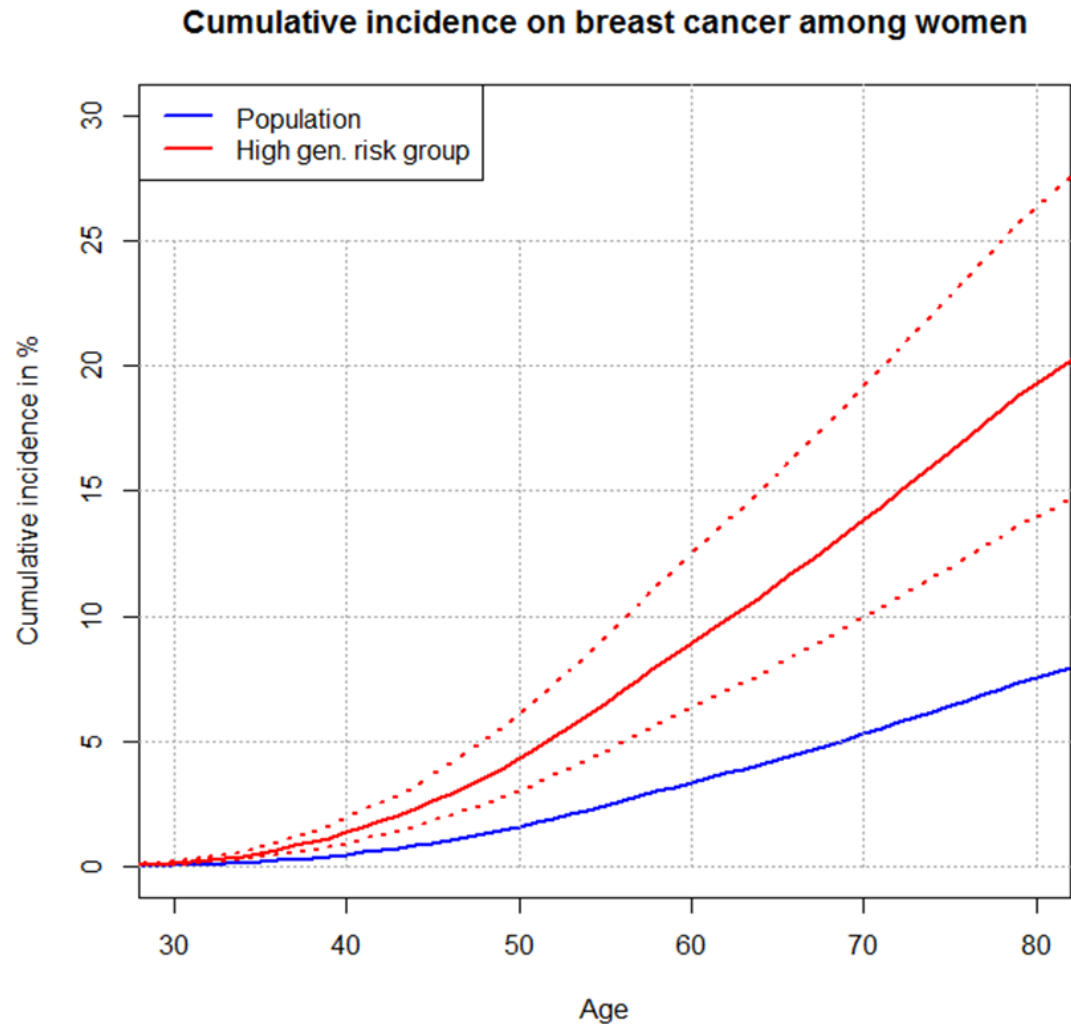
Kliinilise uuringu disain

- Kliiniline uuring oli disainitud **rakendusuringuna**, et hinnata, kas geeniinfot saab kaasata rinna- ja munasarjavähi ennetuse ja varase avastamise parandamiseks. Geeniinfona kasutati päriliku rinna- ja munasarjavähi **mõõduka ja suure riskiga geenide** (BRCA1, BRCA2, TP53 jt) **mutatsioonide** esinemist ning **polügeenseid riskiskoore** (PRS). Uuringus kasutatud polügeense riski **algoritmi** töötasid välja ja valideerisid TÜ Eesti geenivaramus TÜ genoomika instituudi teadlased (K. Läll jt).
- Suurema riskiga naissoost geenidoonoritele vanuses 22–79 aastat saadeti kutsed, milles paluti pöörduda onkoloogi või meditsiinigeneetiku konsultatsioonile. Seal nad said teavet oma geneetilise haigusrisiki kohta, neid nõustati ja neile tehti ka tervisekontroll.

Ühenukleotiidsed polümorfismid ja polügeenne riskiskoor

- Üksikud **SNP**-d (*single-nucleotide polymorphism, eestikeelne hääldus /snipp/*) mõjutavad rinnavähi haigestumisriski väga vähe, kuid kombineeritult on paljude SNP-de mõju juba oluline.
- Rinnavähi riski mõjutavad SNP-d on leitud ülegenoomsetest assotsiatsiooniuuringutest ja nende liidetud mõju saab hinnata nn. polügeensete riskiskooride (PRS) kaudu. PRS on paljude genoomis esinevate ühenukleotiidiliste polümorfismide (SNP) põhjal hinnatud arvutuslik näitaja, mis iseloomustab geneetilist eelsoodumust teatud haiguse jaoks. Rinnavähi polügeenne riskiskoor *MetaPRS2 versioon 01* on arvutatud ligikaudu 1000 sagedase (st suhteliselt suure varieeruvusega) SNP põhjal.
- Et SNP-d päranduvad mõlemalt vanemalt ja üksteisest sõltumatult, on riskiskoor kasutatav isiku tasemel, aga **ei ole otseselt kasutatav järglaste haigestumisriski hindamisel.**

Rinnavähi kumulatiivne haigestumus - PRS kõrgeim 5% versus tavapopulatsioon



Geenivaramu andmebaasis olevad naisgeenidoonorid 22-79 a
 kaasatud aastatel 2003-2018 + 2019-2020 (28 389 + 37 795 = 66 184)

Sekveneeritud e. järjestatud kogu genoom või eksoom
 2268+

Genotüpiseerimisandmed
 63 916

Kõrge/mööduka RV riskiga monogeensed variandid?

JAH

EI

Isikuid 120+145
 Kutseid 180

MUT rühm

- Kutsed geneetilisele nõustamisele kliinilise geneetiku juurde
- Küsitakse nõusolek osaleda, tagasisideankeet
- Informeeritakse geneetilistest leidudest
- Võetakse uus vereproov geenileiu kinnitamiseks
- Saatekiri kliinilise onkoloogi juurde
- Pereliikmete uurimine soovi korral

Geneetiku visiit nõusolekuga n=109

Onkoloogi visiit n=57 (veebruar 2021 seisuga)

Kõrge RV polügeenne risk (kuulub 5% kõrgema riskiga isiku hulka antud populatsioonis)?

JAH

EI

Kas juba teada rinnavähk?

EI

JAH

Alla 40 a

40-74 a

↓ Kutsutavaid 952+758

PRS rühm

- Kutsed onkoloogilisele nõustamisele
- Küsitakse nõusolek osaleda
- Informeeritakse geneetilistest leidudest
- Anamnees ja läbivaatus
- Tagasisideankeet

Onkoloogi visiit nõusolekuga n=905

KONTROLLRÜHM
 standard mammograafia (andmebaaside põhine)

- sõeluuringus osalemine 2017-2018 vanuses 50-69
- rinnavähki haigestumine

Mammograafia kutse 26299 geenidoonoril

10.2018

16

31.12.2020

Uuringus osalemine

	PRS	MUT
Osalus	890 (52%)	109 (61%)
Vanus (keskmine)	56 (29 –81)	48 (28-80)

MUT-rühma vähijuhud

- ▶ Vähi diagnoos anamneesis 16 isikul (15%).

Vähipaige	<40	40-49	50-59	59<
Süljenääre	0	0	0	1
Nahk	0	1	0	0
Rind	3	4	1	2
Emakas	0	1	0	0
Munasari	0	0	1	1
Neer	0	1	0	0

- ▶ Uuringu käigus avastati **4 rinnavähi juhtu (3,7%),** kuid **5 vähki**

PRS rühma vähijuhud

- Rinnavähi diagnoos anamneesis 15 isikul. Neist 10 oli diagnoositud enne uuringu valimi nimekirja koostamist ja 5 juhtu peale valimi koostamist, kuid enne uuringu visiiti
- Uuringu käigus avastati 10 rinnavähijuhtu (**1,12%**)
- Vähidiagnoos uuritavatel enestel esines anamneesi alusel 73 juhul (8%).
Levinumad olid nahavähk(25), emakakaelavähk (10) ning soolevähk (5).

Tulemuste kokkuvõte

- ▶ Enamus rinnavähi juhte **PRS** rühmas oli leitud **praeguse sõeluuringu vanuserühmast väljaspool - 70+** vanuserühmas. Haigestumus kõrgema riskiga eakamate seas oli seega **10 korda kõrgem** võrreldes tavapärase sõeluuringu rühmaga (**5% v.s 0,5%**)
- ▶ Rinnavähki esines PRS rühmas sagedamini neil, **kel kaks riskifaktorit ületas olulisuse piiri (20%)**. Riskifaktoritest olulisemad seosed leitud rinnavähijuhtudega olid **ülekaalul (70% vähijuhte BMI-ga >30)** ja **rinnanäärme operatsioonil või biopsial anamneesis**
- ▶ Uuringu PRS rühma kõrgema 5% naiste hulgas rinnavähk **enne visiiti** diagnoositud **15 juhul (1,66%)**, mis on kooskõlas juhtprojekti eeldustega ja viitab samuti **tavapärasest kõrgemale haigestumisele selles rühmas**.
- ▶ **MUT** rühmas enamik patogeensetest mutatsioonidest BRCA1 ja 2 (77%). **Perekonna anamneesis mutatsiooni esinemisele viitav vaid 33% juhtudest**.
- ▶ Kutsele vastanute ning uuringus osalejate määr oli mõlemas rühmas tagasihoidlik- vastavalt 52% PRS ja 62% MUT rühmas.
- ▶ Tagasiside oli uuritavatelt geenianndmete kaasamise jt aspektide osas küsimustike alusel positiivne.
- ▶ Standardmammograafia rühmas oli 2017 ja 2018 andmetel rinnavähi **sõeluuringus osalemise määr** madal nii kõrge PRS-iga geenidoonorite (kliinilise juhtprojekti uuritavad) kui ülejäänud naisgeenidoonorite seas, keda oli sõeluuringule kutsutud (**~30%** osalus).

Tulemused on sisendiks projektile "Personaalmeditsiini rakendamine Eestis"

1999–...

Geeniprojekti idee, terviseinfosüsteemide, erinevate digitaalsete lahenduste kasutuselevõtt tervishoius, geneetiliste andmete kogumine.

2019–2023

Projekt „**Personaalmeditsiini rakendamine Eestis**”

Loob võimekuse kasutusele võtta geneetilisi andmeid laialdasemalt kaasavad riiklikud teenused

Alates 2023

Kasutusele võetakse esimesed uuel IT-taristul põhinevad teenused: rinnavähi ennetamiseks ja ravimisoovitusteks

Sh luuakse võimekus arvutada:

SVH

- südame-
veresoonkonnahaiguste
geneetilist riski

RV

- rinnavähi geneetilist riski

FG

- farmakogeneetilisi riske

tai.ee/personaalmeditsiin



RINNAVÄHI RISKITASE	SEKKUMINE	
	Varane avastamine	Riski mõjutamine
Tavapärane risk Kuni 2 x kõrgem keskmisest Eluaegne risk <15%	mammograafiline sõeluuring üle ühe aasta vanuses 50-69 (74) keha (rinna) teadlikkus	tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine
Mõõdukalt tõusnud risk (PRS top 5% või 2-4 x riski tõusu piir) Eluaegne risk 15-30%	mammograafiline sõeluuring vanusest 40 eluaastat üle ühe aasta kuni vanuseni 69(74). kui esineb mammograafiliselt tihe või väga tihe (BIRADS C või D) rinnanäärme kude, siis mammograafia 1x aastas ning radioloogi hinnangul vajadusel lisaks: tomosüntees /ultraheli /MRT keha (rinna) teadlikkus kliiniline rindade kontroll 1x aastas	tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine medikamentpreventsioon alates vanusest 45 eluaastat (5 aastat), kui puuduvad vastunäidustused
Kõrge risk >4 korra kõrgem oma vanuse keskmisest. Eluaegne risk >30% NB! Risk võib muutuda kõrgeks ka mitmete riskifaktorite kombineerumisel	MRT ning mammograafia 1x aastas alustades vastava mutatsiooni käsitlemise juhisele vanusevahemikus 25-30 eluaastat; mutatsiooni puudumisel vanusest 40 eluaastat keha (rinna) teadlikkus kliiniline rindade kontroll 2x aastas	tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine kirurgiline ennetus: bilateraalne mastektoomia ja /või salpingo-ooforektoomia (vastava geeni mutatsiooni korral) medikamentpreventsioon, kui kirurgilist ennetust ei rakendata ja puuduvad vastunäidustused

Pilootprojekt „Geneetilise rinnavähiriskiga inimeste jälgimistekond Regionaalhaiglas“

- Eesmärk: parandada eriarsti vastuvõtu ja uuringute kättesaadavust ja seeläbi võimalik maligniteedikahlaste muutuste varast avastamist
- **Monogeensete mutatsioonidega** tervete naiste andmed sisestatakse spetsiaalselt loodud RedCap andmekogusse, mille abil on võimalik koordineerida kindla intervalliga mammoloogi ning günekoloogi vastuvõtt ning vajalik uuring (mammograafia või MRT või UH)
- Projekti toetab ravimfirma Astra-Zeneca

Riski redutseerivad opid kõrge riski kandjatel

	Kõik kahepoolsed operatsioonid	Neist vähi diagnoosita, profülaktilised	Taastus koeekspandriga	Taastus kohese implantaadiga	Ei soovinud taastust
2019	12 BRCA1 – 9 BRCA2 – 2 CHEK2 – 1	4	4	5	3
2020	12 BRCA1 – 9 BRCA2 – 3	5	4	5	3
2021	20 BRCA1 – 12 BRCA2 – 4 PALB2 – 2 TP53 – 1 BARD1 – 1	3	7	13	0



Regionaalhaigla



**Suur tänu kuulajatele ja edu
igakülgses võitluses nii haiguste
kui muude ohuteguritega!**

