



EstPerMed 1



Personaalmeditsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südameveresoonekonna haiguste täppisennetuses

RINNAVÄHI PERSONALISEERITUD RISKIDEL PÕHINEVA ENNETUSE JA SÕELUURINGU RAKENDAMINE

Dr Peeter Padrik



Vähktõve kumulatiivsed riskid Eestis vanuseks 75

NAISED: 23,6 %

St. ligikaudu iga neljas naine

1. Rinnavähk: 6,69 %

MEHED: 36,5 %

St. ligikaudu iga kolmas mees

1. Eesnäärmevähk: 13,9 %

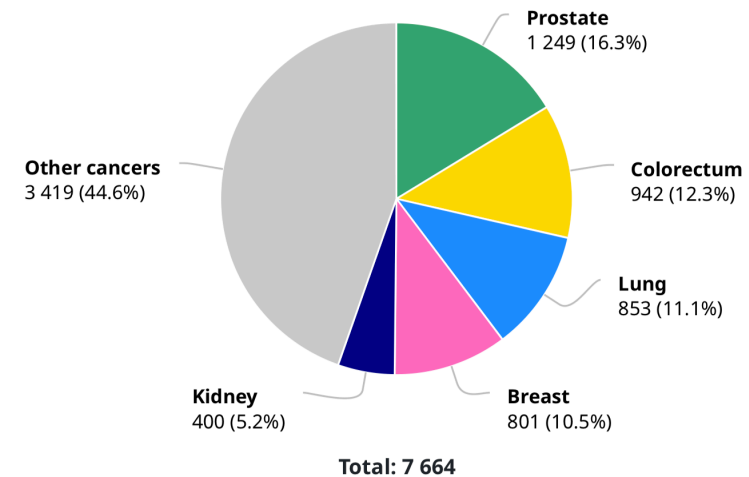
International Agency for Research on Cancer



Estonia

Source: Globocan 2018

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Pahaloomuliste kasvajate tekkepõhjused : geenide muutused, mis on:

- 1) Pärilik eelsoodumus
- 2) Tingitud keskkonna faktoritest, tervisekäitumisest
- 3) DNA juhuslikud replikatsioonivead

Published in final edited form as:

Science. 2017 March 24; 355(6331): 1330–1334. doi:10.1126/science.aaf9011.

Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention

Cristian Tomasetti^{1,2,*}, Lu Li², and Bert Vogelstein^{3,*}

¹Division of Biostatistics and Bioinformatics, Department of Oncology, Sidney Kimmel Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, 550 North Broadway, Baltimore, MD 21205, USA

²Department of Biostatistics, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 615 North Wolfe Street, Baltimore, MD 21205, USA

³Ludwig Center and Howard Hughes Medical Institute, Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, 1650 Orleans Street, Baltimore, MD 21205, USA

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: mammograafia sõeluuringu kasu

11 randomiseeritud uuringu metaanalüüs:

rinnavähi suremuse relatiivse riski langus sõeluuringule kutsutud naistel võrreldes kontrollgrupiga:

0.80 (95% CI 0.73-0.89), st relatiivse riski langus 20%.

(The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778-86)

Mammograafia sõeluuringu riskid ja kahjud

- Vale-positiivsus koos täiendavate uuringute ja sellest tingitud patsiendi psühholoogilise stressiga
- Vale-negatiivsus koos sellest tingitud vale-turvalisusega ja võimaliku vähidiagnoosi viibimisega
- Ülediagnoosimine ja üleravi

Naiste riskid rinnavähi tekkeks on erinevad

Riskifaktor	Relatiivne risk
Sugu (naised versus mehed)	100
Vanus (alla 50 versus üle 50)	6,7
Endokriinsed faktorid:	
Vanus menarhe ajal (alla 10)	1,4 - 1,9
Vanus esma sünnitusel (üle 35)	1,7
Mittesünnitamine	1,4
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	1,3
Atüüpiline hüperplaasia või in situ lobulaarkartsinoom	4,0 - 5,0
Perekondlik anamnees:	
Rinnavähk esimese astme sugulasel	2,0 - 7,0
BRCA1/BRCA2 mutatsioonid	10 - 30
P53 mutatsioonid (Li-Fraumeni sündroom)	1,5 - 6,0
Cowdeni sündroom	2,0 - 4,0
Teised haigusrisi tõstvad geenivariandid	1,06 - 7,14
Varasem kiiritusravi ekspositsioon rinnanäärmele	35
Hormoonasendusravi:	
Östrogeenravi	1,1 - 1,3
Östrogeeni ja progesterooni 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

Rinnavähi sõeluuring Eestis

- Vanus 50 – 69, 2 aastase intervalliga mammograafia, kutsed osalemiseks
- Osalusmäär 2017: 54,8 % sihtrühmast
- Kas praegune rinnavähi sõeluuring on optimaalne ?
- Kuidas arvestada naiste individuaalseid riske?
- Kuidas kasutada geneetilise eelsoodumuse informatsiooni?

Geneetiliste faktorite mõju

- Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries:
- Geneetiliste erinevuste mõju rinnavähi tekkes 31%
(95% CI 10%-51%)
- Möller S. et al. **The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of Cancer.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jan;25(1):145-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0913. Epub 2015 Nov 10.

Rinnavähi pärilikud geenimutatsioonid (monogeensed riskid)

- Kõrge risk: BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1
- Mõõdukas risk: ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1
- Testimine pikaajaline standardpraktika
- Testimine suhteliselt alakasutatud

Ühenukleotiidsed polümorfismid (SNP)

- Üksikud SNPd mõjutavad rinnavähi haigestumise riski väga vähe, kuid kombineeritult on paljude SNPde mõju juba oluline.
- Rinnavähi riski mõjutavad SNPd on leitud ülegenoomsetest assotsiatsiooniuringutest ja nende liidetud mõju saab hinnata nn. polügeensete riskiskooride (PRS) kaudu

Polügeensed riskiskoorid

- **Polügeenne riskiskoor** on paljude genoomis esinevate ühenukleotiidiliste polümorfismide põhjal hinnatud arvutuslik näitaja, mis iseloomustab geneetilist eelsoodumust teatud haiguse jaoks.
- nimetatakse ka GRS (geneetiline riskiskoor)

Rinnavähi polügeenne riskiskoor

Kristi Läll & prof Krista Fischer jt. on töötanud välja kombineeritud polügeense riskiskoori kasutades Rinnavähi Konsortsiumi GWAS, UK Biopanga GWAS tulemusi ja Eesti Geenivaramu andmeid:

[metaPRS](#), mis võtab arvesse üle 1000 SNP.

BMC Cancer

[Home](#) [About](#) [Articles](#) [Submission Guidelines](#) [In Review](#)

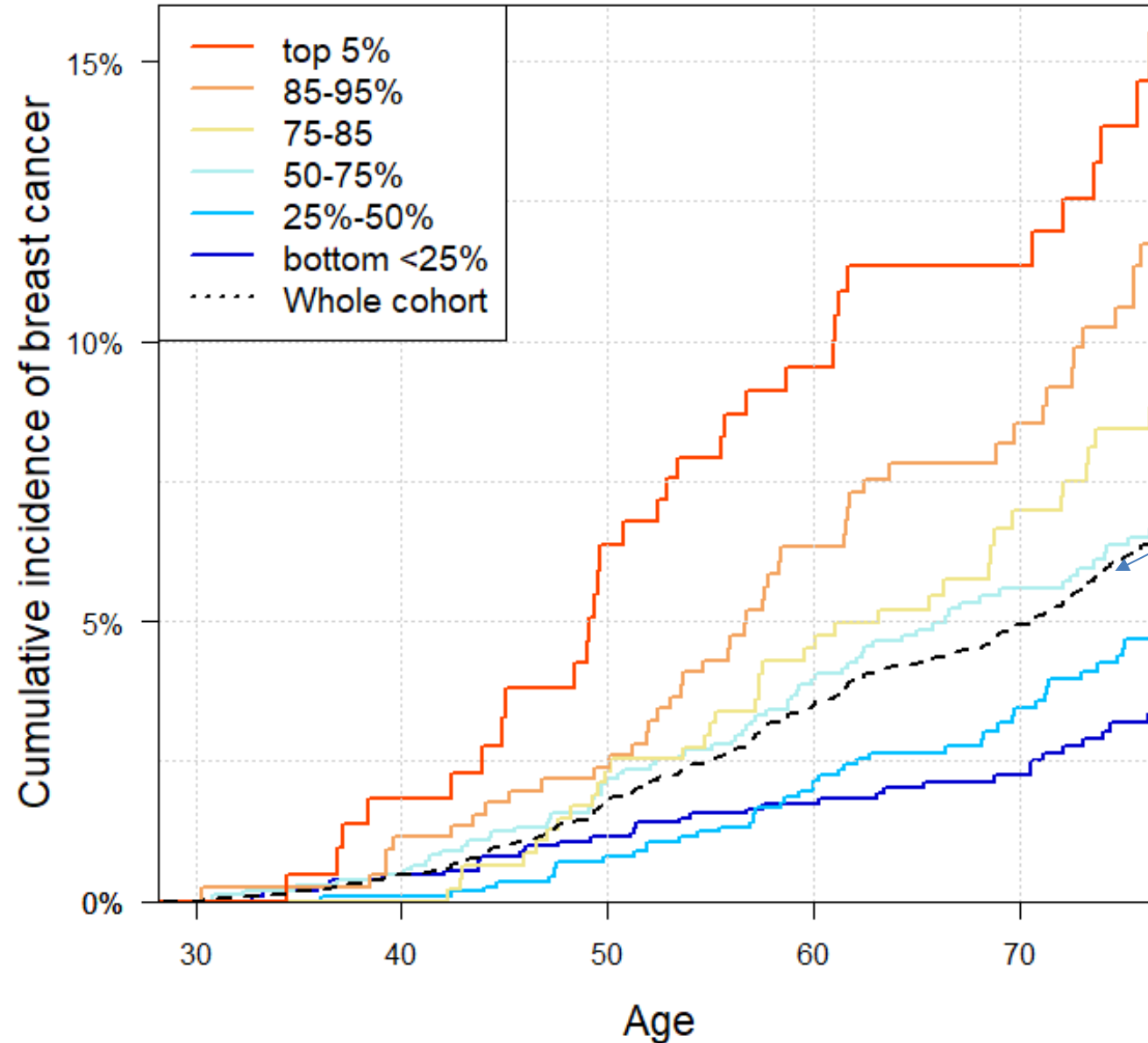
Research article | [Open Access](#) | [Open Peer Review](#) | [Published: 10 June 2019](#)

Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification

[Kristi Läll](#) , [Maarja Lepamets](#), [Marili Palover](#), [Tõnu Esko](#), [Andres Metspalu](#), [Neeme Tõnisson](#), [Peeter Padrik](#), [Reedik Mägi](#) & [Krista Fischer](#)

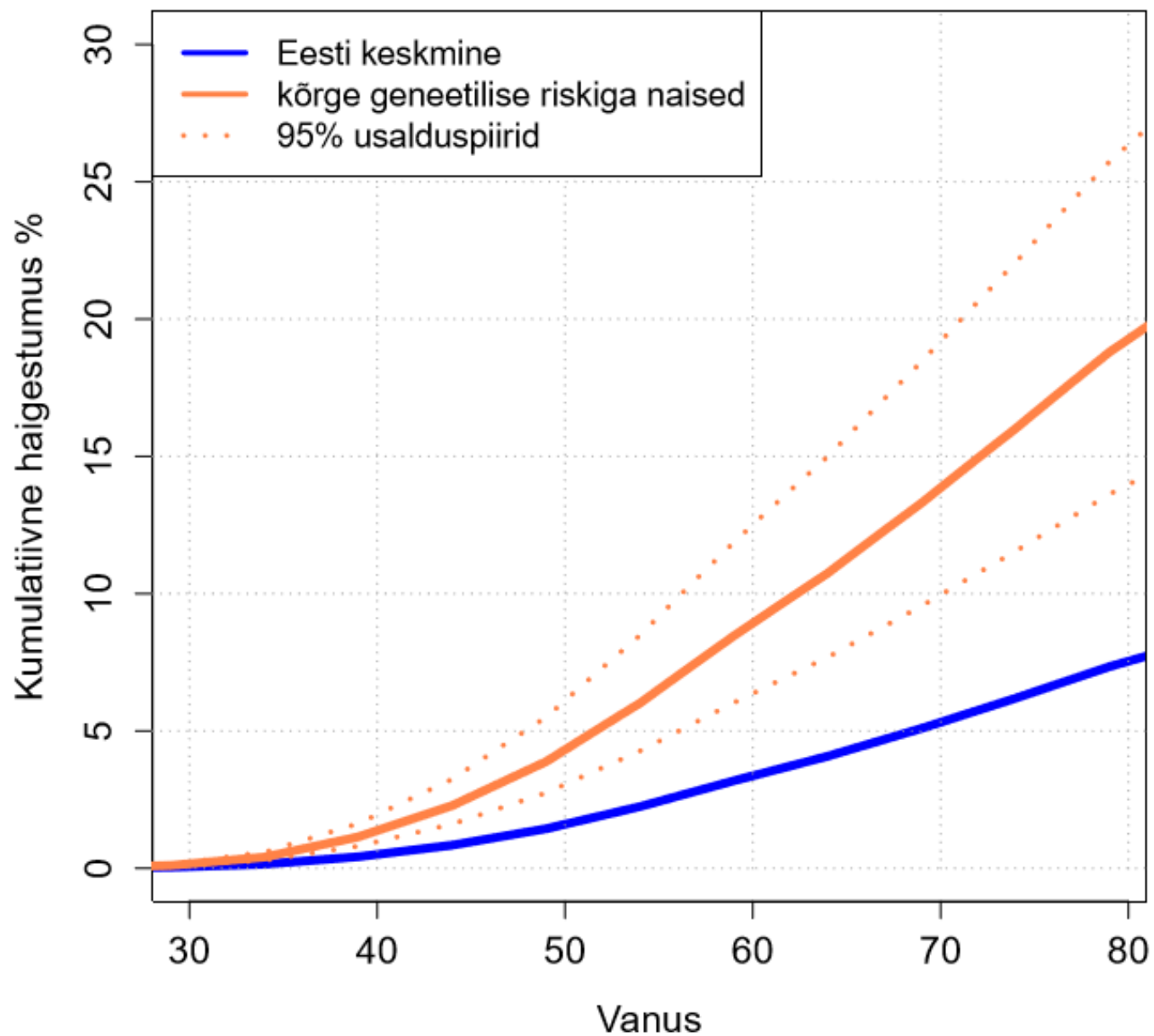
BMC Cancer 19, Article number: 557 (2019) | [Download Citation](#) ↓

Rinnavähi haigestumus riskiskoori metaPRS kategooriates



Sarnane Eesti keskmisele haigestumusele

Rinnavähi kumulatiivne haigestumus vastavalt vanusele – Eesti keskmine ja kõrge geneetilise riskiga naised (top 5%)



Personaalmeditsiini kliiniline juhtprojekt Eestis: geneetilise info lisamine rinnavähi varaseks avastamiseks ja ennetuseks

- Uuringu algvalimiks on 28 389 vanuses 22-79 naissoost geenidoonori rahvastikupõhine valim Eesti Geenivaramus, mida me saame käsitleda kui tervikpopulatsiooni näidismudelit.
- Sisuliselt uurime: kuidas rakendada rinnavähi ennetus siis, kui inimeste kohta oleks süsteemselt teada erineval tasemel geneetiline informatsioon
- Projekti periood: 2018-2020

Uuringupopulatsioon Geenivaramus

- 28 389 naist vanuses 22 – 79
- KONTROLLKOHORT: standardne mammograafia: vanus 50-69 (max n=11963 naist)
- UURINGUKOHORT 1: olemas NGS (WGS või WES) andmed + genotüpiseerimisandmed PRS (n = 2 268 naist)
(BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1)
- UURINGUKOHORT 2: genotüpiseerimisandmed PRS (n = 27 874 naist)

Monogeensete mutatsioonidega uuritavad

kutsutakse:

1. täiendavale konsultatsioonile Kliinikumi kliinilise geneetika keskusesse meditsiinigeneetiku täiendavale geneetilisele konsultatsioonile
2. suunatakse edasi rinnavähi spetsialistide juurde Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse edasiseks meditsiiniliseks käsitlemiseks.

Kõrge PRSga uuritavate käsitus

- Kõrge polügeense riskiskoriga naised kutsutakse täiendavale konsultatsioonile otse rinnavähi spetsialistide juurde Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse.
- Kõrge-PRS käsitusse kaasatakse naised vanuses 37-74.

Interventsioonid

Monogeensed mutatsioonid:

- Meditsiinigeneetiku poolne nõustamine, küsitlus riskifaktorite osas
- Sugulaste väljakutsed, nõustamine, testimine tavapraktika raames
- Onkoloogide poolne käsitus vastavalt „Päriliku rinnavähi käsitusjuhise“ meetmetele

Kõrge polügeenne risk:

- onkoloogi poolne nõustamine, küsitlus riskifaktorite osas
- mammograafia 2 aastase intervalliga

Peamised tulemusnäitajad

- Esmane tulemusnäitaja 1:

naiste osakaal populatsioonis, kel esineb keskmisest kõrgem kliiniliselt oluline detekteeritav geneetiline rinnavähi risk

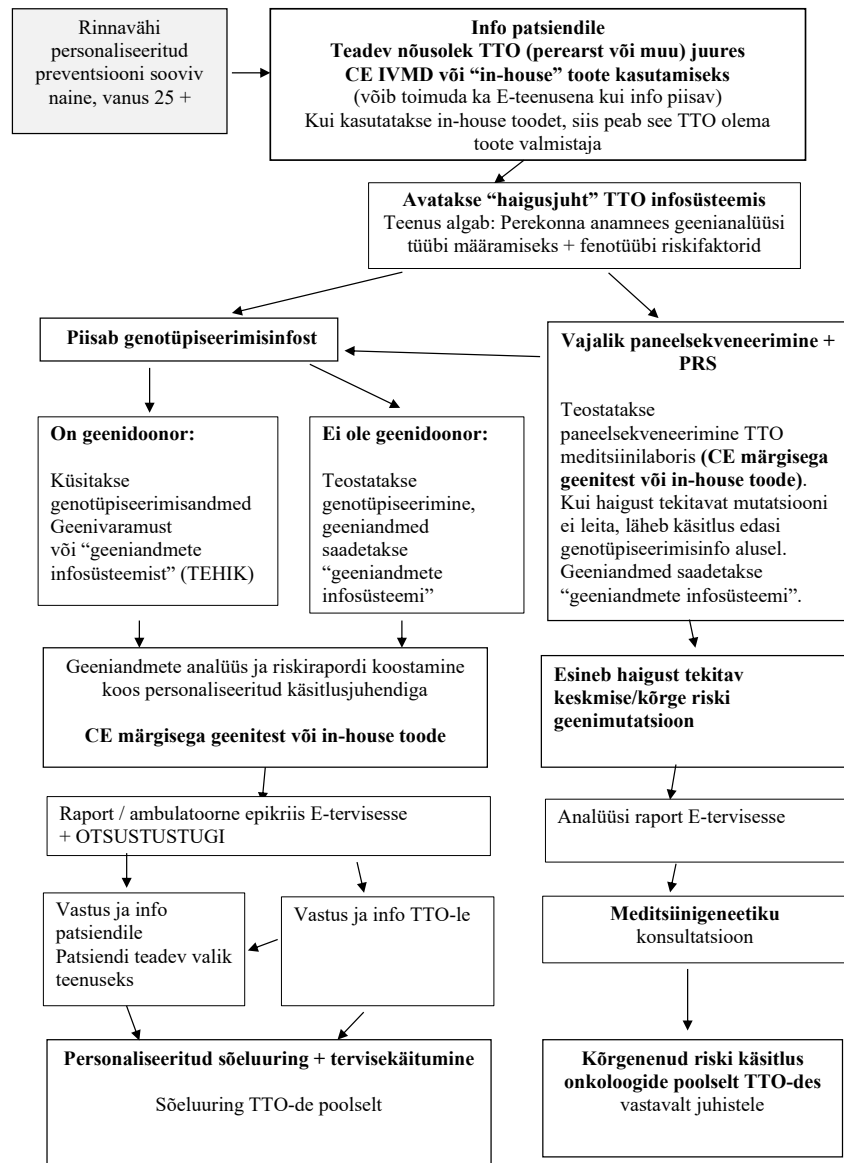
- Esmane tulemusnäitaja 2:

sõeluuringul leitud kasvajakujutude sagedus standardse sõeluuringu ja geneetiliste riskide alusel teostatava sõeluuringu võrdluses

(Standardmammograafia sõeluuring vs. käsitus geneetiliste riskide alusel)

Täiendavad tulemusnäitajad

- Monogeensete mutatsioonide testimise tulemused (BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1).
- SNP-de testimise tulemused ja PRS analüüs
- Uuritavate osalemis- ja soostumusmäär
- Interventsioonimeetmete analüüs
- Kaasatud pereliikmete arv monogeensete mutatsioonide kaskaaduuringus
- Kulutõhususanalüüsid
- Uuritavate tagasiside analüüs



Tänan!

- Projekti rahastab Eesti Teadusagentuur "RITA" programmi raames Eesti Vabariigi ja Euroopa Regionaalarengu Fondi vahenditest.

Projekti viib läbi estPerMed1 konsortsium:

- Tartu Ülikooli Kliinikum
- Põhja-Eesti Regionaalhaigla
- Tartu Ülikool:
 - genoomika instituut
 - kliinilise meditsiini instituut
 - peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut
- Tallinna Tehnikaülikool