

RINNAVÄHK ON OLEMUSELT ALATI GENEETILINE HAIGUS

Rinnavähk on Eestis 35-74 aastaste naiste seas kõige sagedasem vähipaige ja ka vähist tingitud surma põhjus, mistõttu on ta jätkuvalt väga oluliseks meditsiiniliseks ja sotsiaalseks probleemiks. Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2018. aastal Eestis 840 rinnavähi esmasjuhtu (naistel 836 ja meestel 4) ja Tervise Arengu Instituudi surma põhjuste registri andmetel registreeriti 2019. aastal 244 rinnavähist põhjustatud surma.

Nagu kõik vähkkasvajad on ka rinnavähk geneetiline haigus, mis tähendab seda, et vähk tekib rakutuuma DNAs toimunud geenimuutuste ehk mutatsioonide tulemusena. Umbes 5-10% juhtudest räägime aga pärilikust rinnavähist, mis tähendab seda, et geenimuutused kanduvad sugurakkudega vanematelt nende järglastele edasi. Ülejäänud juhtudel räägime nn sporaadilisest vähist, mille puhul geenimuutused tekivad elu jooksul erinevate riskifaktorite koostoime tulemusena. Kumulatiivne risk 74. eluaastaks rinnavähki haigestuda on Eestis 6,69%, mis oluliselt ei erine Põhja-Euroopa riikide vastavast näitajast.

Ligikaudu 15 kuni 20 % rinnavähi juhte on perekondlikud, mis tähendab et haigus esineb sagedamini perekonna liikmetel kui populatsioonis keskmiselt, isegi kui konkreetset geenimutatsiooni kandlust perekonnas pole leitud

Erinevad pärilikud geenivariandid rinna- ja munasarjavähi haigusriskiga seotud üksikgeenides tekitavad rahvastiku keskmisega võrreldes märkimisväärselt suurema eelsoodumuse vähi tekkeks. Samal ajal umbes 10% rinnavähkidest on põhjustatud pärilikest BRCA1(*BRCA1*) ja BRCA2(*BRCA2*) geenide patogeensetest variantidest. Mõlemad geenid avastati juba möödunud sajandi 1990ndatel aastatel. Neis geenides on leitud üle 800 erineva geenivariandi ning vaid osa neist kordub üksteisega mitteseotud perekondades ja populatsioonides. Rinnavähi tekke kumulatiivne risk BRCA1 patogeense variandi kandjatel on 80. eluaastaks kuni 72% ning BRCA2 patogeense variandi kandjatel kuni 69%. Munasarjavähi tekke kumulatiivne risk patogeense BRCA1 ja BRCA2 kandjatel on vastavalt 40%.

Eestis on kindlalt haigusseoseliste ja tõenäoliselt haigusseoseliste BRCA1 ja BRCA2 variantide sagedust hinnatud Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu kohordis, kus 4800 isiku valimi põhjal tuvastati BRCA1 ja BRCA2 tõenäoliselt patogeenseid geenivariante 0,6% geenidonoritel. Lisaks pärilikele BRCA1 ja BRCA2 geeni variantidele on rinna- ja munasarjavähi tekkega seotud ka teised geenid nagu ATM, CHEK2, PALB2, TP53, CDH1, STK11 jt.

Lisaks on rinnavähi risk mõjutatud paljudest sagedastest, valdavalt mitte-kodeerivatest geenivariantidest ehk ühenukleotiidsetest polümorfismidest (*Single-nucleotide polymorphism- SNP*). Üksikud SNPd mõjutavad rinnavähi haigestumise riski väga vähe, kuid kombineeritult on paljude SNPde mõju juba oluline. Teadaolevad rinnavähi riski mõjutavad SNPd on leitud ülegenoomsetest assotsiatsiooniuringutest ja nende liidetud mõju saab hinnata nn. polügeensete riskiskooride (*PRS*) kaudu. Polügeensete riskiskooride praktilise kasutamise võimalust on Eestis uuritud ka äsja lõppenud EstPerMed rinnavähi pilootprojekti raamides.

Rinnavähi olulisemateks riskifaktoriteks peale geneetilise eelsoodumuse on sugu (valdavalt naistel, Eesti Vähiregistri andmetel registreeritakse Eestis meestel vaid kuni 10 esmasjuhtu aastas), vanus (risk tõuseb oluliselt alates 40. eluaastast), rindade tihedus (kõrge tihedusaste

tõstab riski oluliselt), hormonaalsed riskifaktorid(menstruatsioonide varane algus ja hiline lõpp, rasestumisvastaste vahendite kasutamine, hormoonasendusravi menopausis jt) ja elustiiliga seotud riskifaktorid(ülekaal, alkohol, suitsetamine jt).

Et saada konkreetse isiku personaalset rinnavähi tekke riski kõige täpsemalt hinnata, peaksime kõik riskifaktorid püüdma koondada ühte riskimudelisse ehk teisisõnu arvutama välja rinnavähi tekke kumulatiivse ehk koguriski. Selleks kasutatakse erinevaid algoritme, milledest üks tuntumaid on Cambridge'i Ülikooli teadlaste poolt välja töötatud BOADICEA(*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*). Selliseid algoritme on tulevikus võimalik kasutada rinnavähi personaliseeritud sõeluuringutes ja erinevates varase avastamise programmides

Geenuuringud võimaldavad lisaks rinnavähi tekke riskile hinnata ka haiguse prognoosi, tundlikkust konkreetsele ravile ja radikaalselt ravitud haiguse taastekke riski.

Haiguse prognoosi ja bioloogilisele ravile tundlikkuse hindamiseks määratakse näiteks HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) ehk inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptorgeeni amplifikatsiooni(DNA järjestuse koopiate arvu suurenemine) või geeni poolt toodetud valgu üleproduktiooni. Kui meil on tegemist nn HER2-positiivse rinnavähiga, siis on kasvaja tundlik bioloogilisele sihtmärkravile trastutsumaabiga, pertutsumaabiga, trastutsumaabemtansiiniga jt analoogsete ravimitega.

Haiguse taastekke riski hindamiseks peale radikaalset rinnakasvaja eemaldamise operatsiooni kasutatakse nn erinevaid vähigenoomi paneelteste, milledest levinumad on MammaPrint (70 geeni), PAM-50 (50 geeni), Oncotype DX (21 geeni) ja EndoPredict (12 geeni). Kui need testid näitavad kasvaja madalat bioloogilist aktiivsust, siis see kaitseb patsienti üleravimise eest ja kõrge kasvaja bioloogilise aktiivsuse ehk agressiivse haiguse korral annab raviarstile kindluse ka väiksema haiguse anatoomilise leviku korral määrata adjuvantne ehk abistav operatsioonijärgne keemiaravi.

On ka selliseid vähigenoomi paneelteste, mis uue põlvkonna diagnostikaaparatuuri ehk sekvenaatoreid kasutades võimaldavad meil samaaegselt hinnata muutusi sadades geenides ja sellele vastavalt individualiseerida ka patsiendi ravi. Eestis on kõige sagedamini kasutatud Foundation Medicine'i testi, mis võimaldavad korraga uurida üle 300 geeni ja uuringut saab teha nii kasvajakoele kui ka nn vedela biopsiana verest. Hetkel Eesti Haigekassa paneeltestide tegemise eest ei tasu.

Seoses geenuuringute osatähtsuse tõusuga on suurtes vähikeskustes juba moodustatud nn molekulaaronkoloogia/molekulaargeneetika konsiiliumid(*Molecular Tumor Board*), mis hinadavad geenimuutuste põhjal konkreetse patsiendi haiguse prognoosi ja võimalikku tundlikkust erinevatele sihtmärkravimitele. Sellise konsiiliumi koosseisu kuulub lisaks onkoloogidele kindlasti ka meditsiinigeneetika/molekulaargeneetika spetsialist.

Kogutud geeniandmete parima kliinilise sisu andmiseks ehk konkreetsele patsiendile parima personaalse ravi määramiseks uuritakse aktiivselt tehisintellekti(AI ehk *artificial intelligence*) kasutamise võimalusi.

Autor : dr Vahur Valvere