

# Rinnavähi vältimise ja ravitulemuste parandamise võimalustest

Peeter Padrik<sup>1</sup>, Sulev Ulp<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

rinnavähk, riskitegurid, diagnostika, söeluuring

Rahvusvaheliste võrdlusuuringute põhjal jääb rinnavähiga patsientide elulemus Eestis oluliselt alla arenenud Euroopa riikide omale. Selle peamisi põhjusi on haiguse diagnoosimine hilisemas staadiumis. Käesolev artikkel kajastab informatsiooni rinnavähi riskiteguritest, esmasest kliinilisest sümptomatoloogiast ja varase avastamise võimalustest ning selle eesmärgiks on aidata parandada rinnavähi avastamist varajasemates staadiumites. Peamisteks meetoditeks rinnavähi avastamiseks on naiste eneste rinnauring, arstlik kliiniline rinnauring ja mammograafiline söeluuring.

Rinnavähk on Euroopas, Põhja-Ameerikas ja ka Eestis sagedasim pahaloomuline kasvaja naistel. 2000. aasta andmetel diagnoositi Eestis aastas 538 uut rinnavähijuhtu, mis moodustas 17,5% pahaloomuliste kasvujate esmasjuhtudest naistel (1). Standarditud haigestumus oli 43,8 juhtu 100 000 inimese kohta, haigestumus on pideva kasvutendentsiga.

Rahvusvaheline EUROCARE projekt on võrrelnud vähiregistrite andmete põhjal pahaloomuliste kasvujate haigestumuse ja elulemuse situatsiooni erinevates Euroopa riikides. Viimane avaldatud analüüs, EUROCARE-3 uuring, hõlmas aastatel 1990–1994 diagnoositud pahaloomulisi kasvujaid (2). Uuring näitas, et kõrgeim rinnavähi elulemus (viie aasta elulemus ca 80%) oli Põhjamaades (Rootsis 82,6% ja Soomes 81,4%) ja enamikus Lääne-Euroopa riikides, madalaim aga viies Ida-Euroopa riigis (60–70%), sealhulgas ka Eestis (61,9%). Täiendav analüüs on näidanud, et halvema elulemuse peamine põhjus on haiguse diagnoosimine hilisemas staadiumis, samas võib oma osa olla ka ravierinevustel (3). Artikli **eesmärgiks** on anda informatsiooni, mis aitaks parandada rinnavähi avastamist varajasemates staadiumites, samuti vähendada rinnavähi haigestumise riski.

## Rinnavähi riskitegurid

Rinnavähi haigestumise risk on seotud keskkonna ning elustiili mõjuritega. On leitud mitmeid riskite-

gureid, kuid enamik neist on mõõduka toimega (relatiivse riski suurenemine alla kahe korra) (4).

## Tegurid, mis põhjustavad rinnavähki haigestumise riski suurenemist

- Reproduktiivsed ja menstruaalfunktsiooni tegurid. Eluaegne rinnavähirisk väheneb sünnituste arvu suurenedes. Varane menarhe (menstruatsiooni algus) ja hiline menopaus suurendavad rinnavähi riski.
- Hormoonasendusravi ja suukaudsed kontratseptiivid. Viimastel aastatel avaldatud uuringud on näidanud, et hormoonasendusravi nii östrogeenide kui ka eriti östrogeeni-progestiini kombinatsiooniga menopausis naistel suurendab rinnavähi haigestumise riski. Samuti esineb vähene riski suurenemine suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel.
- Radioaktiivne kiirgus. Selge mõju rinnavähi riski suurenemisele on radioaktiivsel kiirgusel, eriti kui radioaktiivset kiiritust on saanud noores eas.
- Rasvtõbi. On leitud, et rasvtõbi on riskiteguriks menopausis naistel, kes pole kasutanud hormoonasendusravi.
- Alkoholi liigtarvitamine võib suurendada rinnavähi haigestumise riski.
- Perekondlik rinnavähi anamnees ja geneetiline seotus. Rinnavähi esinemine 1. või 2. astme veresugulasel muudab rinnavähi riski 2–3kordseks, rinnavähi esinemine emal ja õel ning rinnavähi diagnoos nooremas eas suurendab riski 5–10kordseks. Ligi-

kaudu 1–5%-l kõigist rinnavähijuhitudest ning kuni 10%-l noores eas diagnoositud rinnavähijuhitudest on perekondlik rinnavähi sagedasem esinemine seotud suure penetrantsusega dominantse pärilikkusega. Enamik neist juhtudest (kuni 90%) on seotud mutatsioonidega geenides BRCA1 ja BRCA2. Riski rinnavähi tekkeks on BRCA1 kandjatel hinnatud 50%-le 50. eluaastaks ja 85%-le 70. eluaastaks ning BRCA2 korral 60%-le 60. eluaastaks ja 90%-le 80. eluaastaks.

- Healoomulised rinnahaigused. Enamiku rinnanäärme healoomuliste muutuste korral (fibroostsüstilise haiguse erinevad vormid, fibroadenoom) ei ole suurenenud vähiriski täheldatud. Siiski võib kõrgeenenud riski teguritena välja tuua atüüpilise hüperplaasia (suhteline risk 2–3) ning atüüpilise hüperplaasia (suhteline risk 6–8). Risk on suurem ka hulgaliste juhasiseste papilloomide korral, samuti palpeeritavate tsüstide korral, mille seinas esineb düsplastilisi või atüüpilisi muutusi.

- Eelnev rinnavähk anamneesis. Vastaspoolsel rinnavähi risk pärast invasiivse kartsinoomi esinemist ühes rinnas on 0,5–1% aastas (suhteline risk 1,5–2). Mitteinvasiivse rinnajuha kartsinoomi korral areneb invasiivne rinnavähk 30%-l juhtudest 10–18aastase jälgimisperioodi jooksul. Mitteinvasiivse lobulaarse kartsinoomi korral areneb invasiivne rinnavähk 15–20%-l juhtudest samas rinnas ning 10–15%-l juhtudest vastaspoolses rinnas.

### **Tegurid, mis põhjustavad rinnavähki haigestumise riski vähenemist**

- Selektiivsed östrogeeni retseptorite modulaatorid. Randomiseeritud uuringud on näidanud, et tamoksifeeni kasutamine vähendab rinnavähki haigestumust suure vähiriskiga naistel. Samuti on raloksifeeni kasutamist seostatud rinnavähi riski vähenemisega. Tamoksifeen suurendab aga endomeetriumi vähi, veresoonte tromboosi ja katarakti riski, mistõttu tuleb tema kasutamisel individuaalselt hinnata võimaliku kasu/kahju suhet.

- Füüsiline treening. Kehalist aktiivsust on seostatud rinnavähiriski vähenemisega.

### **Rinnavähi kliiniline sümptomatoloogia**

Rinnavähk ei põhjusta varases staadiumis vaevusi ega valu. On aga mõningaid sümptomeid, mille esinemise korral peaks naine kindlasti arsti poole pöörduma:

- rinda tekkinud (eriti valutud) sõlmed või tihendid;
- rindade suuruse erinevus, mis on tekkinud viimasel ajal;
- käte ülestõstmisel on rinnad erineva kujuga;
- rinnanibu sissetõmme;
- naha muutused rinnal või rinnanibul;
- eritus ühest nibust;
- rinna punetus;
- kaenlaaluste sõlmede suurenemine.

Kui patsiendil esinevad sellised haigusnähud, tuleks ta kindlasti suunata onkoloogi konsultatsioonile.

### **Rinnavähi varase avastamise võimalused**

Rinnavähi varasel avastamisel on abiks naiste eneste rinnauuring, arstlik rinnauuring ja radio-diagnostikameetodid (ennekõike mammograafia ja sõeluuritud).

Oluline roll rinnavähi varajasel avastamisel on patsiendi **enese rinnauuringul**, kus naine ise kontrollib oma rindasid. Eneseuuringut soovitatakse teha regulaarselt üks kord kuus, menstruaalfunktsiooniga naistel soovitatavalt 7 päeva pärast menstruaaltsiooni. Rindade eneseuuringut peaksid tegema kõik üle 20aastased naised. Regulaarne enese-kontroll aitab tunnetada, milline on rinnanäärmete seisund tavaliselt, ning märgata, kui neis on tekkinud muutusi. Arsti juurde peaks kindlasti pöörduma, kui märgatakse eespool toodud sümptomeid.

**Arstlik (kliiniline) rinnauuring** tuleks teha kõikide naispatsientide objektiivse füüsilise uuringu raames, et avastada kasvaja ning teisi haiguslikke muutusi, kindlasti peaksid seda regulaarselt tegema perearstid ja ka naistearstid. Arstlik rinnauuring on soovitatav 20.–30. eluaastates naistel iga kolme aasta järel, üle 40aastastel naistel aga üks kord aastas, riskitegurite olemasolul isegi

sagedamini. Kahtlaste muutuste esinedes tuleks patsient suunata onkoloogi konsultatsioonile.

### **Rinnavähi radiodiagnostika**

Viimastel aastatel on rinnavähi radiodiagnostika võimalused oluliselt avardunud ning tänu sellele on diagnostika muutunud palju täpsemaks. Erinevate diagnostikameetodite valik ja järgevus sõltub igast konkreetsest haigusjuhust ning leiu iseärasustest. Radiodiagnostika eesmärgiks on palpatoorse leiu puhul iseloomustada patoloogilise muutuse iseloomu rinnas (benigne vs maligne), ennekõike aga avastada rindades vähi varaseid tunnuseid, mida kliiniliste uurimismeetoditega ei ole võimalik leida.

**Mammograafia** on peamine rindade uurimismeetod rinnakaebustega üle 30 aasta vanustel naistel. Kuigi kasuistilistel juhtudel avastatakse rinnavähki ka alla 30aastastel naistel, on mammograafia esmase uuringuna noorematel naistel vastunäidustatud (ioniseeriv kiirgus). Standarduuringuna tehakse ülesvõtted mõlemast rinnast kahes põhiprojektsioonis. Vajadusel tehakse lisaülesvõtteid leiu täpsustamiseks. Kvaliteetse mammograafia tundlikkus on üle 90%. Selle meetodi põhiliseks eeliseks on, et ilmestuvad mikrolubikolded, mis võivad olla varase (sageli *in situ*) rinnavähi esmaseks tunnuseks, ning väikesed (mittepalpeeritavad) invasiivsed tuumorid, kui veel puuduvad rinnakaebused ja kliiniline leid. Meetodi põhiliseks puuduseks on väiksem tundlikkus tihedate rindade korral (näiteks hormoonasendusravi toime tõttu). Raske võib olla visualiseerida ka väga perifeerse paikmega tuumoreid (kasvaja võib jääda ülesvõttelt välja). Premenopausis naiste puhul tuleb jälgida menstruaaltsükli: uuringut tehakse vaid menstruaaltsükli 5. kuni 15. päeval, et rinnad oleksid võimalikult vähem tihedad ja valulikumad.

**Rindade ultraheliuuring** (UH-uuring) on peamine täiendav uurimismeetod (ei kasutata ioniseerivat kiirgust). Esmase uuringuna võib seda meetodit kasutada alla 30aastastel naistel, kellel on rinnakaebused või palpeeritav muutus rinnas (tavaliselt tsüst või fibroadenoom). UH-uuringu

tundlikkus vähi varaste muutuste leidmisel on väga hea stroomarikaste (noored naised) ja tihedate rindade puhul. Rasvinvolutiivsete rindade korral ei ole UH-uuring näidustatud, sest väikesed tuumorid eristuvad rasvkoe foonil halvasti. Samuti ei ole UH-uuringul hästi eristatavad mikrolubikolded, mistõttu see meetod ei sobi ka sõeluuringuks. UH-uuring on valikmeetodiks rindade uurimisel rasedatel ja laktatsiooniperioodis ning täiendava uuringuna mammograafialeiu täpsustamiseks, samuti palpatoorse ja mammograafilise leiu erinevuse korral ning leitud muutuse täpseks lokaliseerimiseks (kui leid mammogrammil on ainult ühes projektsioonis). Maligne muutuse eristamisel on abiks Doppleri UH-uuring (hindab leitud koldemuutuse verevarustust). UH-uuringut kasutatakse järjest rohkem erinevate interventsionaalsete protseduuride (biopsia jt) juhtimisel. Esmase uuringuna saab UH-uuringut kasutada ka väga valulike rindade uurimiseks, kui kvaliteetseks mammograafiaks vajalik rindade kompressioon ei ole võimalik. UH-uuringut saab teha igas tsüklifaasis.

Rinnavähi diagnostikas on olulisel kohal erinevad **interventsionaalsed protseduurid**, mille eesmärgiks on leida teiste meetoditega mitteavastatavaid kasvajaid või võetud koeproovide abil tõestada või välistada rinnavähki. Väikeste juhasiseste tuumorite leidmiseks kasutatakse duktoograafiat (juhade kontrastuuring) ja tsüstiseste tuumorite avastamiseks pneumotsüstograafiat – neid meetodeid asendab aga viimasel ajal sageli UH-uuring. Koeproovide saamiseks kasutatakse erinevaid meetodeid: peennõelaspiratsiooni, jämenõelbiopsiat (püstolbiopsia või vaakumbiopsia stereotaktilise meetodiga või UH-juhitult) ning kirurgilist biopsiat (mittepalpeeritavate muutuste märgistamine juhtetraadiga ja kirurgiline eemaldamine). Arusaadavalt on kõige täpsemad invasiivsemad meetodid: vale-negatiivseid vastuseid saadakse peennõelbiopsial 5–20%; jämenõelbiopsial 4–10%; kirurgilisel biopsial <0,5% (5). Optimaalse kirurgilise ravitaktika valikul on väga oluline saada rinnavähi morfoloogiline tõestus juba enne operatsiooni.

## Radiodiagnostiliste uuringute algoritm ja soovitus

- Alla 30aastastel rinnakaebustega naistel on esmaseks uuringuks UH-uuring (tsüklifaas ei ole tähtis), vajadusel (maliigsuse kahtlusel) teostatakse lisaks mammograafia või biopsia.
- Üle 30aastastel rinnakaebustega naistel on esmaseks uuringuks mammograafia, vajadusel teostatakse täiendavad uuringud (UH, biopsia jt).
- Premenopausis naistel tuleb mammograafiale suunamisel jälgida menstruaaltsükli (5.–15. päev).
- Kliinilise uuringu põhjal rinnanäärme kasvaja kahtlusega naised tuleks kõigepealt suunata onkoloogi vastuvõtule, et koos radioloogiga otsustada uuringute vajadus ja järgnevus.
- Kõigile 45–59aastastele naistele, kes saavad Eesti Haigekassast sõeluuringu kutse, tuleks soovitada osaleda rinnavähi sõeluuringus.
- Üle 60aastastel naistel on soovitatav teha mammograafiat 2aastase intervalliga (riskirühmades kord aastas).

## Rinnavähi sõeluuring

Rinnavähi varajases avastamises on kõige tähtsam roll sõeluuringutel. Peamiseks rinnavähi sõeluuringumeetodiks praegu on **mammograafilise sõeluuring** 40–69 aasta vanuste naiste rühmas. Soovitatav uuringu teostamise intervall on 1–2 aastat (6). Eesmärgiks on avastada rinnavähk prekliinilises staadiumis rinnakaebusteta naistel. Uuringud on näidanud, et regulaarselt sõeluuringu osalejate suremus rinnavähki on vähenenud 30–50% (7).

## Rinnavähi sõeluuring Eestis

2002. aastal alustati Eesti Vähifondi eestvõttel üle-eestilist rinnavähi mammograafilist sõeluuringut naistel vanuserühmas 45–59 eluaastat (uuringurühma kuulub 128 000 naist). Uuringut rahastab Eesti Haigekassa. Alates 2003. aasta kevadest saadetakse naistele aastakäikude kaupa koju kutseid: 2003. aastal saadeti kutsed 1943., 1946., 1949. ja 1952. aastal sündinud haigekassas kindlustatud

naistele; 2004. aastal saavad kutsed 1944., 1945., 1948., 1951., 1954. ja 1957. aastal sündinud naised. Uuringuid teostatakse paikselt Tallinnas, Tartus ja Pärnus, teistes Eesti maakondades liigub mobiilne mammograaf vastavalt graafikule. Uuringule registreeruda saab telefoni teel (kontaktandmed on märgitud kutsel).

## Sõeluuringu esmased tulemused

Kahe aasta jooksul osales sõeluuringul 34 446 naist. 2003. aasta lõpu seisuga avastati selles grupis rinnavähk 200 naisel (6,2 juhtu 1000 uuritava kohta). Avastatud rinnavähist olid 73% varases (0–IIa) staadiumis (kliinilisel uuringul avastatud rinnavähist on varases staadiumis alla 20%). Eeldatavalt oli vähi esinemissagedus kõige suurem vanimas vanuserühmas (55–59 aastat 7,1/1000), kuid üllatavalt oli peaaegu niisama suur esinemissagedus ka noorimas vanuserühmas (45–49 aastat 6,7/1000) ning oluliselt väiksem keskmises vanuserühmas (50–54 aastat 4,8/1000). Suurimaks probleemiks on praegu suhteliselt väheaktiivne osavõtt kutsutute hulgas (üle Eesti 2003. aastal vaid 35,8%) ja probleemid sõeluuringuregistri loomisel (andmekaitse).

Esialsed tulemused on lootustandvad. Edaspidi tuleb parandada naiste informeeritust ja seeläbi suurendada osalusprotsenti (eesmärk on 70–75% osalus). Soomes on osalusprotsent 88% ja Rootsis 74%. Kaugem tulevikuperspektiiv Eestis peaks olema riiklik sõeluuringuprogramm (40–69aastaste naiste vanuserühmas), mis lähtub rahvastikuregistrist ja mille uuringule kutsumise intervall on 2 aastat.

## Kokkuvõte

Kliinilised uuringud näitavad, et rinnavähiga patsientide prognoos sõltub ennekõike sellest, millises staadiumis rinnavähk avastatakse. Kui I staadiumis avastatud rinnavähiga naiste 5 aasta elulemus on 98%, siis III staadiumis avastatud rinnavähiga naistel vaid 49–56% (8). Kuigi praegu ei ole veel võimalik rinnavähki täielikult vältida, on võimalik eluviisi ja harjumusi muutes vähendada haigestumise riski ning vähi varase avastamise korral patsiendid

terveks ravida. Selleks on ennekõike vajalik naiste enda pidev hooldus oma tervise eest: tervislikud eluviisid, regulaarne rindade eneseuuring, õige-

aegne arstile pöördumine ja aktiivne osalemine sõeluuringutes, aga ka arstkonnapoolne kvalifitseeritud suunav ja diagnostiline tegevus.

#### **Kirjandus**

1. Cancer Incidence in Estonia 2000. Aareleid T, Mägi M, eds. Tallinn: Estonian Cancer Registry; 2003.
2. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. The EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990–94 – results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):V61–V118.
3. Sant M. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. The EURO CARE Working Group. *Int J Cancer* 2001;93:894–901.
4. Breast cancer: prevention, genetics, causes. Available from: <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/prevention-genetics-causes/breast>
5. Tucker AK, Yin Y. Textbook of mammography. Churchill-Livingstone; 2001.
6. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2004;54:41–52.
7. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomised controlled trials: organised mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724–31.
8. Staging and survival rates of breast cancer. Available from: <http://imaginis.com/breasthealth/staging.asp#survival>

#### **Summary**

##### **Possibilities of prevention of breast cancer and improvement of treatment outcome**

International comparative studies have demonstrated that the survival rate of breast cancer is considerably lower in Estonia than in the developed European countries. The main reason is that the disease is diagnosed in more advanced stages. The current article reviews the information of the risk factors of breast cancer, the primary clinical symptoms and the possibilities of early

detection, the consideration of which could help improve diagnosing of breast cancer in earlier stages. The main methods for earlier detection are self-examination of breasts, clinical examination by medical professionals and mammography screening.

peeter.padrik@kliinikum.ee