

# Rinnavähk – riskitegurid, riski hindamise mudelid ja geneetiline testimine, hormonaalne kontratseptsioon, hormoonasendusravi

Katariina Mägi<sup>1</sup>, Kairit Joost<sup>1,2</sup>, Tõnis Metsaots<sup>3</sup>, Kai Haldre<sup>4</sup>

Eesti Arst 2023;  
102(11):590–599

Saabunud toimetusse:  
30.08.2023  
Avaldamiseks vastu võetud:  
26.09.2023  
Avaldatud internetis:  
23.11.2023

<sup>1</sup> Ida-Tallinna Kesksaigla sisekliinik,  
<sup>2</sup> AS AsperBiogene,  
<sup>3</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogiakeskus,  
<sup>4</sup> Ida-Tallinna Kesksaigla naistekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Katariina Mägi  
magikatarina@gmail.com

**Võtmesõnad:**  
rinnavähk, rinnavähi riskitegurid, *BRCA1/2*, polügeensed riskiskoorid, rinnavähi geneetiline testimine, hormonaalne kontratseptsioon, hormoonasendusravi

Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev vähkkasvaja. Rinnavähki haigestumist mõjutavad mitmed tegurid, mida saab laias laastus jagada geneetilisteks ja mittegeneetilisteks. Patsiendi individuaalset geneetilist riski võib mõjutada nii haigusseoseline geenivariant mõnes nn onkogeenis (monogeensed vähivormid) kui ka paljude väikese mõjuga geenivariantide summeeritud mõju (polügeenne risk). Mittegeneetiliste tegurite hulka kuuluvad nii elustiiliga kui ka reproduktiivsuse ja hormoonidega seotud asjaolud. Seejuures pole mitmete ravimite (näiteks hormonaalsed kontratseptiivid) osas siiani jõutud konsensussele, kas nende kasutamine on seotud rinnavähi suurenenud riskiga ning kas neid saab pidada ohutuks *BRCA1* ja *BRCA2* haigusseoselise variandi kandjatele. Lisaks tuleb arvestada, et tänapäeval on üha olulisemaks saamas ka personaalmeditsiin, mistõttu on hakatud aina enam arendama erinevaid rinnavähi individuaalset riski arvutavaid riskiskooore. Erinevaid rinnavähi haigusrisiki hindavaid teste on saadaval ka laiatarbekaubana. Käesolevas ülevaateartiklis käsitletakse geneetilisi ja mittegeneetilisi rinnavähi riskitegureid, riski hindamise mudeleid ja rinnavähki haigestumise riski hindavaid geneetilisi teste.

Rinnavähk on kõige sagedasem vähkkasvaja naistel nii Eestis kui ka mujal maailmas (1–3). Eestis diagnoositakse igal aastal umbes 800 esmast rinnavähijuhtumit (1). Rinnavähk on endiselt peamine vähiga seotud haiguskoormuse põhjustaja naistel ning selle esinemissagedus on jätkuvalt suurenenud (4). Rinnavähi esinemissageduse vähendamiseks oleks vaja nii rahvastikupõhist lähenemist, et vähendada mõjutatavaid riskitegureid, kui ka täpsuspõhist ennetust, et leida üles naised, kellel on suurenenud eelsoodumus haigestuda rinnavähki. Suurenenud haigestumiseriskiga patsiente saaks tihedamalt jälgida ning vajaduse korral rakendada riski vähendavaid sekkumisi (nt bilateraalne mastektomia). Juba praegu on olemas erinevaid rinnavähki haigestumise riski hindamise mudeleid, mis aitavad hinnata iga naise individuaalset riski. Enamikus mudelites võetakse riski hindamisel arvesse nii geneetilisi kui ka mittegeneetilisi riskitegureid, uuemates

ka polügeenset riskiskoori ja rinnanäärme mammograafilist tihedust (4).

## RINNAVÄHI GENEETIKA – RINNAVÄHIGA SEOTUD MONOGEENSED SEISUNDID

Kuigi enamik rinnavähkidest on sporaadilised, moodustavad väikese osa neist pärilikud vormid. Lisaks võib rinnavähi geneetilist eelsoodumust mõjutada ka patsiendi individuaalne polügeenne taust (2).

### Rinnavähi monogeensed vormid

Haigusseoselised mutatsioonid geenides *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1* ja *STK11* on tugevalt seotud üldpopulatsioonist oluliselt suurema riskiga haigestuda elu jooksul rinnavähki (haigestumise tõenäosus enam kui neli korda suurem). Mõõdukaid seoseid rinnavähki haigestumisega (tõenäosus haigestuda kaks kuni neli korda suurem) on leitud haigusseoseliste mutatsioonide korral geenides *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*,

ATM ja CHEK2 (5). Lisaks on selgunud, et osa geene on rohkem seotud hormoonretseptori (HR) suhtes positiivsete kasvajatega (ATM, CHEK2, CDH1), teised pigem HR-negatiivsete kasvajatega (BARD1, BRCA1/2, PALB2, RAD51C, RAD51D) (6, 7).

BRCA1/2 geenid on tuumorsuppressorgeenid, mis normaalsena parandavad DNA kaksikahela katkemisi. Mutatsioonid nendes geenides põhjustavad naistel pärilikku rinna- ja munasarjavähi sündroomi, millega seostub suurenenud tõenäosus haigestuda nii rinna- kui ka munasarjavähki (2). BRCA1/2 mutatsiooni kandjatel on hinnanguline eluaegne risk rinnavähiks üle 60%. Risk munasarjavähiks on BRCA1 kandjatel 40–60% ja BRCA2 kandjatel 15–30% (5). Arvatakse, et BRCA1/2 mutatsioonidega seotud rinnavähid moodustavad kõikidest rinnavähkidest umbes 3% (5). Lisaks on BRCA1/2 mutatsioonidest tingitud rinnavähid seotud sagedasema kolmiknegatiivse rinnavähi esinemisega: BRCA1-ga seotud rinnavähkidest on enamus kolmiknegatiivsed, BRCA2 mutatsioonidest tingitud rinnavähkidest umbes veerand (8).

## POLÜGEENSED RISKISKOORID

Pärilikkuse uuringutes on selgunud, et sporaadilise rinnavähi avaldumist mõjutab ka polügeenne risk. Polügeensed riskiskoorid (PRS) põhinevad ülegenoomsetel uuringutel ning nad tuginevad geenivariantidele, mida nimetatakse ka ühe nukleotiidi polümorfismideks (*single nucleotide polymorphisms* ehk SNPd) ning mille alusel saab täpsustada haiguse avaldumisrisi populatsiooniriski piires. On leitud, et kuigi nendel variantidel (SNPdel) on üksikuna nõrk toime haiguse avaldumisele, võib neil olla tugev kumulatiivne toime ning lisaks võib polügeenne taust mõjutada ka monogeensete variantide penetrantsust. Võimalik, et SNPdel põhinevat PRSi saab tulevikus kombineerida teiste riskiteguritega, et täpsemini ennustada patsiendi tõenäosust haigestuda rinnavähki ning võimalusel rakendada ennetavaid meetmeid (4, 5, 9–11).

Siiski ei ole juhtivate onkoloogide ühenduste NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ja ESMO (*European Society of Medical Oncology*) avaldatud käsitlusjuhendites praegu soovitatud kasutada PRSe rutiinses kliinilises praktikas (5, 12–14). Hiljuti on avaldanud oma seisukoha ka ACMG

(*American College of Medical Genetics and Genomics*), kes ei poolda PRSi kasutamist kliinilises praktikas, välja arvatud juhtudel, kus teenuse pakkujal ja patsiendil on selge arusaam testi puudustest ja tulemuste rakendatavusest konkreetsele patsiendile (15). Alljärgnevalt on tutvustatud PRSi võimalikke tulevase kasutusvaldkondi ning nende piiranguid.

## Polügeensete riskiskooride võimalikud kasutusvaldkonnad

Mitmetes uuringutes on leitud, et PRS võib mõjutada monogeensete variantide penetrantsust (11, 16–19). On hästi teada, et monogeensete haigusseoseliste mutatsioonide avaldumine on varieeruv ning kõik sama mutatsiooni kandjad ei haigestu. Seetõttu on artiklites ja ka ESMO 2023. aastal avaldatud ravijuhendis pakutud, et PRSi võib saada tulevikus kasutada patsientide personaalse haigusrisi hindamise mudelites (5, 9, 10). Samas tuleb rõhutada, et selles on veel siiani palju ebaselgust ning tuleb teha täiendavaid uuringuid, enne kui PRS võetakse kliinilisse kasutusse (5, 9–11, 18, 19).

PRSi kasutamisel rinnavähi riski hindamisel tuleb arvestada, et rinnavähk on paljuteguriline haigus, millesse haigestumist mõjutavad ka mittegeneetilised tegurid. PRSi kasutamist erinevates riski hindamise mudelites on uuritud mitmetes teadustöodes. Siiani Euroopa rahvaste seas korraldatud uuringutes on leitud, et mudelid on täpsemad, kui klassikaliste riskitegurite hindamisele lisaks arvestatakse ka polügeenset riskiskoori (9).

Hiljutises BOADICEA (*The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation*) uuringus kaasati riski hindamisse PRSid ja mittegeneetilised riskitegurid (elustiil, hormonaalsed ja reproduktiivsed riskitegurid ning rinna mammograafilise tihedus). Uuringu tulemused Ühendkuningriigis näitasid, et riski hindamine on täpsem, kui arvestatakse nii teadaolevaid geneetilisi kui ka mittegeneetilisi riskitegureid. Seejuures leiti, et PRS mõjutas individuaalset riski oluliselt rohkem kui mittegeneetilised riskitegurid (20).

Sarnaseid tulemusi on saadud ka teistes uuringutes (21–23). Need tulemused näitavad, et rinnavähi riski hindamise mudeleid on võimalik muuta täpsemaks ning personaalsemaks tänu PRSile, kuid samas

ollakse seisukohal, et isegi siiani kirjeldatud parimad mudelid vajavad veel arendamist (9, 21). Üldiselt on olemas konsensus, et PRSi peaks kasutama koos muu mittegeneetilise infoga, s.o teiste riskiteguritega (10).

## Polügeensete riskiskooride puudused

Ühe peamise puudusena nähakse PRSi aluseks olevat vähest tõendus põhisust, mis teeb nende laialdase rakendamise üldises kliinilises praktikas keeruliseks (9, 10). Nii patsientidel kui ka meditsiinipersonalil on oluline mõista, et PRSiga kaasneb teataval hulgal ebaselgust, mis võib viia riski ala- või ülehindamiseni. Seda võib põhjustada nii statistiline ebatäpsus kui ka diskreetsete piiride kasutamine PRSi hindamisel (10).

Tuleb rõhutada, et PRS arvestab vaid rahvastikus sagedasti esinevaid geenivariante. Seetõttu ei ole PRS informatiivne monogeensete vähivormide suhtes ning see võib viia haigestumisriski eksitava alahindamiseni (10). PRSide võime ennustada haigestumisriski jääb alati piiratuks, kuna isiku haigestumise tõenäosust mõjutavad ka teised tegurid, mida PRS ei mõõda. Seega jäävad PRSid alati vaid riskiteguriks, sest need ei suuda täpselt ennustada, kellele tekib haigus ning kellele mitte. (24).

Praegu põhineb enamik PRSe Euroopa rahvastike seas läbiviidud uuringutel, mistõttu ei ole neid võimalik kasutada teisest etnilisest päritolust inimestel. Ühtlasi on leitud, et geenivariandid, millel on ühes rahvastikukoosluses leitud seos haiguse tekkega, võivad teises olla hoopis kaitsva toimega. Eriti keeruline võib olla segatüüpi päritoluga patsientide nõustamine (10).

Samuti ei ole valdavas osas siiani tehtud uuringutes eristatud erinevaid rinnavähi alatüüpe, ning kuna HR-positiivseid kasvajaid esineb sagedamini, on enamik siiani leitud geenilookustest tugevamalt seotud just HR-positiivsete kasvajatega. Olemasolevad PRSid aitavad paremini ennustada just HR-positiivse haiguse riski (9).

Mitmeid probleeme esineb ka PRSide arendamisel, näiteks ei jagata avalikult kogu oma statistikat, mis kokkuvõttes pidurdab PRSide arengut ja üldistatavust. Puudub üksmeel, milliseid ja kui palju geneetilisi variante peaks PRSide moodustamisel arvestama. Näiteks on leitud, et PRSid, mis sisaldavad liiga suurel hulgal geneetilisi

variante, võivad hoopis haiguse riski üle hinnata (10).

Eespool kirjeldatud PRSide puudused peegeldavad selgelt, et enne kui PRSid võetakse kliinilisse kasutusse, on vaja teha veel täiendavaid uuringuid ja leida üles kõige parema ennustava väärtusega PRSid ning kasutada neid vastutustundlikult (9, 10). Nendest olulistest puudujääkidest hoolimata on kommertsiaalselt saadaval mitmeid erinevate haiguste riski arvutavaid PRSide pakette (9).

## PATSIENTIDE GENEETILINE TESTIMINE

Tänapäeval pakutakse laialdaselt erinevaid geneetilisi teste, mille abil on väidetavalt võimalik hinnata konkreetse isiku riski haigestuda mõnda haigusesse. Geneetilisi teste ei ole võimalik teha mitte ainult meditsiinisüsteemis, vaid neid on saada ka kommertsiaalselt (2, 3). Geneetilise testimise rakendamise näidustused meditsiinisüsteemis on erinevate rahvusvaheliste organisatsioonide ekspertidel kokku lepitud ja vastav konsensus on esitatud rahvusvahelistes juhendites (3, 25). Eetiline geneetiline testimine eeldab testi tegemisele eelnevat ja sellele järgnevat professionaalset meditsiinigeneetilist nõustamist testi olemuse, eeliste, puuduste ja võimalike tagajärgede suhtes (2, 3, 26).

Laialt kättesaadavatel testidel on reeglina madal maksumus, varieeruv kvaliteet ning sageli on need testid puudulikult tõlgendatud, mis tähendab, et puudub testieelne ja -järgne professionaalne geneetiline nõustamine. Probleemi on tõstatanud ka Euroopa Rinnavähi Nõukogu, kellele tekitab enim muret just saadaval olevate geneetiliste testide kvaliteet ja kommertsiaalne kättesaadavus (3). Loomulikult on igal inimesel õigus otsustada oma tervise üle ja soovi korral uurida oma geene, kuid problemaatiline on olukord, kui geneetilisi teste ei tehta ega tõlgendata korrektselt ning see võib viia psühholoogilise kahju ja potentsiaalselt tervist kahjustavate otsusteni. Samas tuleb meeles pidada, et tänu geneetilistele testidele on võimalik inimest aidata. Seda vaid juhul, kui testid on korrektselt teostatud ja tõlgendatud ning kui need viivad vähkkasvaja avastamiseni varajases staadiumis ja on olemas võimalus rakendada haiguse riski vähendavaid sekkumisi (3).

## Eestis saadaolevad geneetilised testid

Onkoloogiliste haiguste (sealhulgas rinnavähi) korral on kliinilises praktikas kasutusel erinevaid teste, mida on soovitatav rakendada kliinilisest näidustusest lähtudes. NCCNi juhiste kohaselt on oluline testida suure riskiga isikuid seisundite suhtes, mis mõjutavad patsiendi ja tema riskirühma kuuluvate sugulaste kliinilist käsitlust (eeskätt ravi- ja jälgimistaktika valik) (12).

Tänapäevased geneetilised meetodid (järgmise põlvkonna sekveneerimine) võimaldavad analüüsida mitmeid gene korruga, kuid väga mahukad geenipaneelid on seotud suurema tõenäosusega, et tuvastatakse haigusseoseline muutus geenis, millel hetkel puudub otsene mõju kliinilisele käsitlusele (12).

Tabelis 1 on toodud ülevaade praegu Eestis pakutavatest rinnavähi geneetilist riski hindavatest testidest.

## MITTEGENEETILISED RINNAVÄHI RISKITEGURID

Lisaks geneetilisele eelsoodumusele mängivad rinnavähki haigestumisel rolli ka teised tegurid, mis on peamiselt seotud reproduktiivsete mõjurite ning patsiendi elustiiliga. Mittegeneetiliste riskitegurite hulka kuuluvad näiteks kõrge vanus, varasemate rinnapatoloogiate esinemine (näiteks atüüpiline hüperplaasia ja lobulaarne *carcinoma in situ*), kõrge mammograafiline tihedus, varasem rindkere kiiritusravi, suur kehamassiindeks, hormonaalsete kontratseptiivide ja hormoonasendusravi kasutamine, alkoholi liigtarvitamine, vähene füüsi-

**Tabel 1.** Kokkuvõtte peamistest rinnavähi geneetilistest testidest Eestis (27–29)

Test	Informatiivsus	Rakendamine	Analüüsi tegev labor
<b>Pärilikud kasvavad – geenipaneeli sekveneerimine (113 geeni, NGS)</b>	Hõlmab gene, mis on seotud populatsiooni riskist suurema vähiriskiga erinevates paikmetes (sealhulgas hematoloogilised)*	Individaalse vähiriski hindamine onkoloogilise haigusega patsiendil***, kui on kahtlus erinevate või atüüpiliste pärilike vähivormide esinemise suhtes patsiendil/perekonnas	TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku molekulaardiagnostika labor AsperBiogene
<b>Päriliku vähi eelsoodumusega seotud geenide sekveneerimine</b>	Annab viite ka võimalike suurte deletsioonide ja duplikatsioonide esinemise kohta**		
<b>Rinna- ja munasarjavähiga seotud geenide paneelanalüüs</b>	Suure ja mõõduka rinnavähiriskiga seotud geenid* Annab viite ka võimalike suurte deletsioonide ja duplikatsioonide esinemise kohta****	Individaalse ja perekondliku vähiriski hindamine rinnavähipatsiendil***	Asper Biogene
<b>BRCA1 ja BRCA2 geeni deletsioonide ja duplikatsioonide analüüs (MLPA)</b>	Suuremad deletsioonid ja duplikatsioonid mõlemas geenis	Päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomi diagnostika olulise kliinilise kahtluse korral, kui sekveneerimisel muutusi ei tuvastatud	TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku molekulaardiagnostika labor AsperBiogene
<b>BRCA1 ja BRCA2 geeni sekveneerimine</b>	Mõlema geeni kodeerivates alades esinevad ühe või mõne nukleotiidi muutused	Päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomi diagnostika	AsperBiogene
<b>AnteBC</b>	Polügeenne riskiskoor	Hindab individaalset riski populatsiooniriski piires  Ei ole informatiivne suure ja mõõduka haigestumiseriskiga seotud pärilike kasvajasündroomide suhtes	Antegenes

\* Sõltuvalt laborist võib analüüsitava geenide arv varieeruda.

\*\* Deletsioonide ja duplikatsioonide hindamiseks on TÜ Kliinikumi laboris kasutusel DeCON programm, mis hindab deletsioonide ja duplikatsioonide olemasolu BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 ja CDH1 geenis. AsperBiogene'is hinnatakse neid muutusi Varfeedi-Varvise programmi alusel.

\*\*\* Täpsemaks genotüübi-fenotüübi korrelatsiooniks tehakse geneetilised uuringud võimaluse korral esmaselt sümptomaatilisel patsiendil.

\*\*\*\* Deletsioonide ja duplikatsioonide hindamiseks rinna- ja munasarjavähiga seotud geenides on AsperBiogene'is kasutusel Varfeedi-Varvise programm.

line aktiivsus ja erinevad reproduktiivsed tegurid (varajane menarhe, sünnituste arv, lühike rinnaga toitmise periood ja hiline menopaus) (4, 30). Arvatakse, et arenenud riikides oleks läbi elustiili muutuste võimalik ennetada rohkem kui kolmandikku rinnavähi juhtudest (31). Seega on olulisel kohal mõjutatavate riskitegurite tuvastamine, nende mõju kõrvaldamine ning seeläbi patsiendi individuaalse rinnavähi haigestumise riski vähendamine. Ka siin võib avaldumist mõjutada individuaalne geneetiline eelsoodumus haigestuda rinnavähi (4).

On selge, et kõrgem vanus ning varasemate rinnapatoloogiate esinemine on seotud suurenenud riskiga haigestuda rinnavähi. Järgnevalt on täpsemalt käsitletud seda, kuidas ülekaalulisus, ebapiisav füüsiline aktiivsus, alkoholi tarvitamine ning erinevad reproduktiivsusega seotud asjaolud on seotud suurenenud riskiga haigestuda rinnavähi (4).

## Elustiiliga seotud riskitegurid

Ülekaalulisuse rollis rinnavähi tekkel on leitud pre- ja postmenopausi perioodil vastupidiseid tulemusi. Nimelt on selgunud, et menopausi järel on suur kehamassiindeks (KMI) seotud suurenenud riskiga haigestuda rinnavähi, samas enne menopausi võib veidi suuremal KMI-l olla hoopis rinnavähi eest kaitsev toime (4, 32). Peamiselt kehtivad need seosed HR-positiivse rinnavähi korral. Seejuures on oluline märkida, et ebapiisav füüsiline aktiivsus on ülekaalulisusest eraldiseisev rinnavähi riskitegur ning on leitud, et mõõdukas füüsiline aktiivsus on seotud rinnavähi riski vähenemisega umbes 20% võrra (4).

Alkoholi regulaarne tarvitamine suurendab riski haigestuda rinnavähi ning see on menopausi eel peamine mõjutatav rinnavähi riskitegur (4, 32). Võrreldes karsklastega suureneb rinnavähi risk juba 5–10 grammi alkoholi pruukimisel päevas (umbes kolm kuni kuus klaasi veini nädalas) ning risk suureneb seda enam, mida rohkem alkoholi tarvitatakse. Alkohol soodustab vähi teket läbi mitmete mehhanismide. Näiteks on leitud, et etanool stimuleerib rakkude proliferatsiooni ning kaudselt suurendab ringlevate östrogeenide taset veres. Alkoholi metabolismi käigus tekkivat atsetaldehyüdi peetakse mutageenseks ja kartsinogeenseks (4, 30, 33). Lisaks on leitud mitmeid tõendeid selle kohta, et

alkohol nõrgestab immuunsüsteemi võimet võidelda vähi vastu, näiteks on leitud, et atsetaldehyüdi inhibeerib *BRCA1* geeni aktiivsust (30). Seega aitab alkoholist loobumine või vähemalt selle tarbimise piiramine vähendada rinnavähi riski ning selles tuleks patsiente kindlasti nõustada (4, 30, 33).

Arvatakse, et rinna mammograafilist tihedust saab tulevikus kasutada biomarkerina rinnavähi riski täpsemal hindamisel ja haiguse ennetamisel. Mitmetes uuringutes on näidatud, et pärast kohandamist vanusele ja KMI-le on rinna tihedus mammograafial iseseisev rinnavähi riskitegur. Praegu näärme mammograafilist tihedust riskihindamise kliinilises praktikas veel ei kasutata ning enne selle kasutusele võtmist tuleb teha täiendavaid uuringuid, et leida kõige paremini riski ennustavad parameetrid ja lävendid (4).

## Reproduktiivsed tegurid

Kuigi nii ülekaalulisusel, vähesel füüsilisel aktiivsusel kui ka alkoholi tarvitamisel on oma roll rinnavähi haigestumisel, on HR-positiivsete kasvaja esinemissageduse suurendamine peamiselt tingitud muutustest reproduktiivsetes mustrites. On täheldatud, et rinnad on eriti tundlikud vähi tekke suhtes perioodidel, mil naise elus toimuvad olulisemad hormonaalsed muutused. Selle fenomeni põhjused ei ole veel täielikult selged (4).

Mitmed reproduktiivsed tegurid võivad vastavalt kas suurendada või vähendada isiku riski haigestuda rinnavähi. Haigestumise riski suurendab hiline vanus esimese lapse sünnitamisel, varajane menarhe, hiline menopaus ning vastupidi. Rinnavähi riski vähenemisega on seotud ka rinnaga toitmine ning laste suurem arv. See viitab asjaolule, et mida pikem on naise elu viljakas periood, seda pikem on ka kokkupuude naissuguhormoonide kõrgema ja tsükliliselt varieeruva tasemega. Varajast menarhet ja hilist menopausi rinnavähi riskiteguritena siinse artikli piiratud mahu tõttu põhjalikumalt käsitleda ei ole võimalik (4, 30).

Arvatakse, et üks tegur, mis aitab selgitada rinnavähi esinemissageduse suurendamist, on see, et tänapäeval saavad naised varasemate aegadega võrreldes üha vähem lapsi ja seda aina hilisemas eas. Seoseid laste saamise ja rinnavähi vahel on täheldatud ajaloos juba varem, näiteks



märgati, et nunnadel esines rinnavähki keskmisest sagedamini (4, 34). Praeguseks on leitud, et esimese lapse sünnitamine enne 35. eluaastat annab pikaajalise kaitse rinnavähki haigestumise eest ning kaitse on seda tugevam ja kauakestvam, mida nooremas eas esimene laps saadi. Samas on täheldatud, et raseduse ja laste saamisega seotud kaitse ei teki kohe, vaid alles aja jooksul. Mehhanismid, mis kaitsevad rinnavähi eest peale sünnitust, ei ole siiani teada. Võimalike hüpoteesidena on pakutud välja nii HR-positiivsete epiteelirakkude, piimanäärme tüvirakkude hulga kui ka nende tundlikkuse vähenemist östrogeeni suhtes ning on täheldatud ka üldist rinnanäärmekeoe proliferatsiooni vähenemist (4). Lisaks on tõendeid selle kohta, et täiskantud rasedus indutseerib rinnas pikaajalisi geeniekspressiooni muutusi ning lapsi saanud naistel on HR-ekspressioon rinnanäärmekeoes madalam kui lastetutel naistel (35).

Rinnaga toitmine vähendab rinnavähki haigestumise riski, sealjuures nii HR-positiivsete kui ka -negatiivsete kasvajat tekke tõenäosust. Mehhanismid, kuidas rinnaga toitmine langetab rinnavähki haigestumise riski, on suures osas teadmata (4, 30).

### NAISSUGUHORMOONID JA RIND

Naissuguhormoonid östrogeen ja progesteron on kriitilise tähtsusega normaalse rinna arengul ja funktsioneerimisel nii puberteedis, menstruaaltsüklis kui ka raseduste ajal, kuid samas mängivad need hormoonid olulist rolli ka rinnavähi arengul. Normaaalses olukorras osalevad nii östrogeenid kui ka progesteron rinna piimajuhade moodustumisel ja rinnanäärmekeoes asuvate sagarike küpsemisel. Puberteediga kaasneb naissuguhormoonide taseme tõus ning sellega algab naise rindade areng. Menstruaaltsüklis toimuvad peamised muutused luteaalfaasis (östrogeeni ja progesteroni tase on kõrge) – sel perioodil toimub rinnanäärmekeoe kasv ning sagarate ehitus muutub keerukamaks. Raseduse ajal koordineerivad naissuguhormoonid üheskoos laktatsiooniks vajalike proliferatiivsete ja morfoloogiliste muutuste teket rinnanäärmekeoes. Menopausi järel, mil munasarjades on naissuguhormoonide tootmine lakanud, asendub rinnanäärme epiteeliaalne kude aegamööda stromaalsete rakkude ja rasykoega (35).

**Tabel 2. Rinnavähi riskitegurid**

Mitte muudetavad riskitegurid	Muudetavad riskitegurid
Geneetiline eelsoodumus (olulisim on suure või mõõduka riskiga haigusseoseliste mutatsioonide kandlus)	Ülekaalulisus (postmenopausi perioodil)
Kõrgem vanus	Alkoholi tarbimine
Varajane menarhe ja hiline menopaus	Hormonaalsete kontratseptiivide ja hormoonasendusravi kasutamine
Varasemate rinnapatoloogiate esinemine	Vähene füüsiline aktiivsus
Rinna kõrge mammograafiline tihedus	Väiksem sünnituste arv ja kõrgem vanus esimese lapse sünnitamisel
Eelnev rindkere kiiritusravi	Lühike või puudulik rinnaga toitmise periood

Valdavalt on rinnavähk hormoonidest sõltuv kasvaja (35). Varajane menarhe, hiline menopaus ja hiline esmasrasedus on seotud suurenenud riskiga haigestuda rinnavähki – see peegeldab selget põhjuslikku seost nais-suguhormoonide ja rinnavähi vahel. Seda teooriat toetab ka asjaolu, et munasarjade eemaldamine vähendab oluliselt rinnavähi riski (4, 35). Enamus rinnavähke (70–80%) on HR-positiivsed ning nende retseptorite olemasolu kasvaja pinnal on soodsa prognoosiga seotud biomarker. Lisaks parandab HR-positiivse kasvaja prognoosi ka see, et selle kasvaja ravimiseks on välja töötatud antiöstrogeensed hormoonravimid, mis mõjutavad östrogeeni signalisatsioonirada (35).

### Naissuguhormoonide kasutamine ja rinnavähk

On leitud, et pikaaegne (üle viie aasta) kombineeritud hormoonasendusravi (HAR) võib suurendada patsiendi riski haigestuda rinnavähki, kuid sellest olenemata tuleb iga patsiendi puhul kaaluda HARist saadavat kasu ja sellega seotud riske. Vähihirm ei tohiks olla takistuseks HARi kasutamisel (32, 36, 37). Alkoholi tarvitamine ja ülekaalulisus või rasvumine on igauks eraldi olulisemad riskitegurid kui HARi kasutamisega kaasnev rinnavähi riski suurenemine (32).

Ühes metaanalüüsis selgus, et kui 50aastaselt alustades kasutavad naised üle 5 aasta pidevat kombineeritud HARi, siis see suurendab nende riski haigestuda järgneva 20 aasta jooksul rinnavähki 6,3%-lt 8,3%-le. Sellega suureneb absoluutrisk 2 inimese võrra 100 naise kohta. Kui aga samas populatsioonis kasutada 5 aastat tsükliilist kombineeritud HARi, siis suureneb

risk haigestuda rinnavähki järgneva 20 aasta jooksul 6,3%-lt 7,7%-le. Absoluutrisk tõuseb sel juhul 1,4 inimese võrra 100 naise kohta.

Leiti ka seda, et kasutades samas populatsioonis kombineeritud HARi 10 aasta vältel, on riski suurenemine veel umbes kaks korda suurem (38). On leitud, et varem pikemaajaliselt (üle 5 aasta) ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamisel (naistel, kellel on emakas eemaldatud) või lühiajaliselt kombineeritud preparaadi kasutamisel rinnavähi riski kasutamise lõpetamise järel ei suurenenud. Kombineeritud HARi preparaatide kasutamisel sõltub rinnavähi risk selles sisalduvast progestiinist: suurim on risk medroksüprogesteroonatsetaati, levonorgestreeli ja noretisterooni, väikseim düdrogesterooni ja progesterooni sisaldavate preparaatide kasutamisel. Seda teadmist saab kasutada patsiendile sobivaima preparaadi valikul (39). Rinnavähi esinemisel või pärast selle ravi HARi ei kasutata (36, 37).

## Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon ja vähirisk

Kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK) sisaldavad nii östrogeeni kui ka progestiini – mõlemal hormoonil on rinnanäärme rakkude proliferatsiooni stimuleeriv toime. KHK kasutamine on laialt levinud ning iga kasutaja puhul on vaja veenduda nende ohutuses vähi seisukohast (40, 41).

Enamiku uuringute alusel on KHK kasutamine seotud rinna- ja emakakaelavähi suurenenud riskiga ning endomeetriumi-, munasarja- ja kolorektaalvähi vähenenud riskiga (40–42). Kaitsev toime munasarja- ja kolorektaalvähi suhtes võib kesta isegi üle 35 aasta peale KHK kasutamise lõpetamist (42). Rinna- ja emakakaelavähi riski osas on leitud, et risk on suurenenud nendel patsientidel, kes kasutasid uuringu läbiviimise ajal või olid hiljuti kasutanud KHKd, kuid suurenenud risk kadus umbes 5–10 aasta jooksul peale KHK kasutamise lõpetamist (41–44). Ühtlasi on selgunud, et suhteline rinnavähi risk suureneb just KHK pikaaegsel kasutamisel (üle 5–10 aasta) (44). On hinnatud, et menopausieelses eas tekkinud rinnavähkidest on umbes 7% seotud pikaaegse KHK kasutamisega (32). Samas leiti hiljuti Rootsis tehtud uuringus, et KHK suurendab rinnavähki haigestumise absoluutriski vaid minimaalselt (45).

Kokkuvõtvalt saab öelda, et kuigi KHK kasutamisega võib kaasneda rinnavähi suurenenud risk, võrdsustub risk populatsiooniga 5–10 aasta jooksul pärast KHK kasutamise lõpetamist. Selleks, et rinnavähirisk oleks võimalikult madal, tuleks KHKd kasutada nii lühidalt kui võimalik (40–44). Oluline on mõista, et KHK kasutamisega seotud rinnavähi absoluutse riski suurenemine on väike, kui patsiendi olemasolev baasrisk haigestuda rinnavähki on madal. Samas kui patsiendil on juba suurenenud risk haigestuda rinnavähki, siis on KHK kasutamisega seotud absoluutse riski suurenemine juba olulisem (näiteks vanemas eas naised, kellel on ka suur pärilik eelsoodumus haigestuda rinnavähki) (4).

## Ainult progestiini sisaldavad kontratseptiivsed vahendid ja vähirisk

Oluliselt vähem on tehtud uuringuid vaid progestiini sisaldavate kontratseptiivide kasutamise ja rinnavähi riski kohta. Siia kuuluvad erinevad progestiini sisaldavad suukaudsed preparaadid ehk nn minipillid, levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend (LNG-IUS), nahaalused implantaadid ja lihasesse süstitav depopreparaat (44).

Ühes ülevaateartiklis, kus kirjeldati kuue uuringu tulemusi, analüüsiti erinevate progestiinide kasutamise seost rinnavähiga. Uuringutest ei selgunud, et nende kasutamine oleks olnud seotud rinnavähi suurenenud riskiga (46). Samas näidati Norras ja Rootsis hiljuti tehtud uuringutes tugevaid seoseid hormoonpositiivse rinnavähi ja vaid progestiini sisaldavate kontratseptiivide kasutamise vahel (45, 47). Sarnaseid tulemusi saadi ka ühes suures Ühendkuningriigi populatsioonipõhisel Oxfordi teadlaste poolt 2023. aastal avaldatud juht-kontrolluuringus. Nimelt leiti, et kõik progestiini sisaldavad preparaadid, sh ka progestageene vabastav emakasisene vahend, suurendavad rinnavähki haigestumise riski menopausieelses eas olevatel naistel. Uuringus analüüsiti peaaegu 10 000 rinnavähijuhtu (48).

Lisaks on tehtud mitmeid uuringuid, kus on eraldi hinnatud võimalikku seost LNG-IUSi kasutamise ja rinnavähi vahel. Viimaste teadusuuringute tulemused on kokku võetud emakasisese kontratseptsiooni ravijuhendis, mille avaldas 2023. aastal Ühendkuningriigi Kuningliku Kolledži

seksuaal- ja reproduktiivtervise teaduskond. Juhendis on öeldud, et praegune või varasem hormonaalse kontratseptsiooni (sh LNG-IUS) kasutamine võib olla seotud rinnavähi suurenenud riskiga. Seejuures on absoluutrisi suurenenud väga väike (49).

Kõikides kirjeldatud uuringutes on rõhutatud, et võrreldes KHK kasutamise riskidega on vaid progestiini sisaldavate kontratseptiivide ohutuse kohta oluliselt vähem andmeid. Seejuures tuleb rõhutada, et nimetatud uuringutes pole eristatud geneetilise eelsoodumusega naisi nendest, kellel seda polnud. Selleks, et otsustada lõplikult, et nende kasutamisega ei kaasne rinnavähi suurenenud riski, on vaja edasisi uuringuid (41, 44, 46, 48).

### **BRCA1/2 haigusseoselise variandi kandlus ja hormonaalne kontratseptsioon**

Kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni (KHK) kasutamise ohutust *BRCA1/2* mutatsioonide kandjatel on üksjagu hinnatud, kuid tehtud uuringute tulemused on vastukäivad ning lõplikud seisukohad puuduvad. Mitmetes uuringutes ei leitud seost varasema KHK kasutamise ja suurenenud rinnavähiriski vahel *BRCA1/2* mutatsiooniga patsientidel (41, 50, 51). Samas leiti ühes uuringus, et KHK kasutamine *BRCA1/2* mutatsiooni kandjatel on seotud suurema riskiga rinnavähiks. Seejuures oli risk seda suurem, mida kauem oli KHKd kasutatud ning eriti suur oli risk sel juhul, kui KHKd kasutati pikaajaks enne esimest väljakantud rasedust (52).

Praegu ei ole lõplikult teada, kuidas mõjutab KHK kasutamine haigestumise riski *BRCA1/2* geenimutatsioonide kandjatel. See selgusetus peegeldub ka tõsiasjas, et maailma juhtivate organisatsioonide väljaantud ravijuhendid on vastuolulised (5, 12, 53–55). Nii Maailma Tervisorganisatsiooni (2015) kui ka Ameerika Ühendriikide haiguste kontrolli ja tõrje keskuse poolt 2016. aastal avaldatud ravijuhendite alusel ei suurenda hormonaalsete kontratseptiivide kasutamine rinnavähi riski *BRCA1/2* mutatsiooniga naistel. Nende põhjal ei ole vaja piirata KHK kasutamist naistel, kellel on geneetiline eelsoodumus haigestuda rinnavähki (53, 54). Samas on Ühendkuningriigi Kuningliku Kolledži seksuaal- ja reproduktiivtervise teaduskonna poolt 2019. aastal välja antud ravijuhendi põhjal

*BRCA1/2*-mutatsiooniga patsientidel KHK kasutamisega seotud riskid suuremad kui neist saadav kasu. See-eest on nad ainult progestiini sisaldavate preparaatide suhtes seisukohal, et nende kasutamisest saadav kasu *BRCA1/2* mutatsioonide kandjatel on suurem kui sellega seonduvad riskid (55). Silmas tuleb pidada ka seda, et kõigi kolme eelmainitud ravijuhendi aluseks olevad teadusartiklid on üpris vanad. Järelikult, arvestades puudulikku teadusinfot, ei ole õigustatud *BRCA1/2* mutatsiooni kandjatele kergekäeliselt KHKd välja kirjutada ning võimaluse korral tuleks sellistel patsientidel eelistada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid (53–55).

Igat *BRCA1/2* haigusseoselise mutatsiooni kandjat tuleb käsitleda individuaalselt, informeerides patsienti võimalikest riskidest, ning sel viisil leida igale patsiendile kõige sobivam kontratseptsiooni meetod (50). Kehtivates NCCNi ravijuhendites ei ole KHK kasutamise kohta päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga patsientidel erisusi rakendatud (12). ESMO ravijuhendi alusel ei ole KHK päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga patsientidele vastunäidustatud, kuid siiski tuleks võimalusel hormonaalsetele eelistada mittehormonaalseid vahendeid ning hormonaalseid preparaate kasutades tuleks seda teha võimalikult lühidalt (5).

Kõik ravijuhendid on ühisel seisukohal, et kui patsiendil on juba diagnoositud rinnavähk (hetkel või anamneesis), siis hormonaalseid kontratseptiive kasutada ei tohi (53–55).

### **KOKKUVÕTE**

Rinnavähki haigestumist mõjutavad nii geneetilised kui ka mittegeneetilised riskitegurid. Rinnavähi geneetilist eelsoodumust võib lisaks monogeensete haigusseoseliste mutatsioonide kandlusele mõjutada ka kõrge polügeenne risk. Polügeensete riskiskooridega (PRS) seotud teadustööd geneetilise riski hindamisel on paljulubavad, kuid enne PRSi kasutuselevõttu kliinilises praktikas tuleks lahendada PRSiga seotud probleemid. Üha olulisemaks muutub personaalmeditsiin ning uuringutes on leitud, et rinnavähki haigestumise riski hindamine on täpsem, kui arvestatakse kõiki – nii geneetilisi kui ka mittegeneetilisi – tegureid. Pikaajane kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamine on seotud suurenenud



rinna- ja emakakaelavähi riskiga, kuid samas väheneb nende kasutajatel munasarja-, endomeetriumi- ja kolorektaalvähi tekkerisk. Pole lõplikult selge, kas ainult progestiini sisaldavate kontratseptiivide kasutamine on seotud suurenenud rinnavähiriskiga või mitte, sellekohaste uuringute tulemused on vastuolulised.

## AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

K. Joost töötab meditsiinikonsultandina ASis AsperBiogene.

## SUMMARY

### Breast cancer – risk factors, risk prediction and genetic testing, hormonal contraception, hormone replacement therapy

Katariina Mägi<sup>1</sup>, Kairit Joost<sup>1,2</sup>, Tõnis Metsaots<sup>3</sup>, Kai Haldre<sup>4</sup>

The risk of developing breast cancer is influenced both by genetic and non-genetic risk factors. Genetic predisposition for breast cancer might also be affected by polygenic risk, in addition to monogenic disease-related mutations. Research work associated with polygenic risk scores (PRS) is promising, but before PRS is taken into routine clinical usage, problems with its development must be conquered. Personal medicine is becoming more important and it has been found that risk prediction is more accurate if all genetic and non-genetic risk factors are considered. In addition, the review included information about the possible effects of hormonal contraception usage on the breast cancer risk. Long-term use of combined hormonal contraception is associated with an increased risk for breast and cervical cancer, but with a decreased risk for ovarian, endometrial and colorectal cancer. It is not clear yet if the usage of progestin-only contraceptives is associated with and increased risk for breast cancer, the results of related studies are controversial.

## KIRJANDUS/REFERENCES

1. Tervise Arengu Instituut. Vähiregister. Saadaval: <https://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister/statistika>.
2. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Medical Genetics. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2019.
3. Rutgers E, Balmana J, Beishon M, et al. European Breast Cancer Council manifesto 2018: Genetic risk prediction testing in breast cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:45–53.

4. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2020;20:417–36.
5. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:33–47.
6. Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428–39.
7. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440–51.
8. Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013;73:2025–30.
9. Yanes T, Young MA, Meiser B, James PA. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: A critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res* 2020;22:1–10.
10. Adeyemo A, Balaconis MK, Darnes DR, et al. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 2021;27:1876–84.
11. Fahed AC, Wang M, Homburger JR, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 2020;11:1–9.
12. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast ovarian and pancreatic. Version 3.2023. NCCN.org 2023.
13. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction. Version 1.2023. NCCN.org 2022.
14. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO - ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022;33:1097–118.
15. Abu-El-Hajja A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25:10–4.
16. Gallagher S, Hughes E, Wagner S, et al. Association of a polygenic risk score with breast cancer among women carriers of high- and moderate-risk breast cancer genes. *JAMA Netw Open* 2020;3:1–12.
17. Barnes DR, Rookus MA, McGuffog L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med* 2020;22:1653–66.
18. Gao C, Polley EC, Hart SN, Huang H, Hu C, Gnanaolivu R. Risk of breast cancer among carriers of pathogenic variants in breast cancer predisposition genes varies by polygenic risk score. *Clin Oncol* 2021;39:2564–73.
19. Mars N, Widén E, Kerminen S, et al. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;11:1–9.
20. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019;21:1462.
21. Lakeman IMM, Rodriguez-Girondo M, Lee A, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med* 2020;22:1803–11.
22. Yang X, Eriksson M, Czene K, et al. Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. *J Med Genet* 2022;59:1196–205.
23. Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, et al. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:141–8.
24. Sud A, Horton RH, Hingorani AD, et al. Realistic expectations are key to realising the benefits of polygenic scores. *BMJ* 2023;380:e073149.
25. Pujol P, Barberis M, Beer P, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *Eur J Cancer* 2021;146:30–47.
26. American Medical Association Journal of Ethics. AMA code of medical ethics' opinions on genetic testing. *Am Med Assoc J Ethics* 2009;11:683–5.
27. Antegenes kodulehekülg. AnteBC - Rinnavähi polügeense riskiskoori test. Saadaval: <https://antegenes.com>.
28. Asper Biogene kodulehekülg: onkogeneetika. Saadaval: <https://www.asperbio.com/et/asper-oncogenetics-testid/11966-2/>.
29. Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku koduleht. Saadaval: <https://www.kliinikum.ee/kliinikud-ja-teenistused/kliinikud/geneetika-ja-personaalmeditsiini-kliinik/>.
30. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *Biomed res int* 2022;2022:9605439.
31. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397:1750–69.
32. Arriaga ME, Vajdic CM, Canfell K, et al. The preventable burden of breast cancers for premenopausal and postmenopausal women in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer* 2019;145:2383–94.

<sup>1</sup> Clinic of Internal Medicine, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,

<sup>2</sup> Asper Biogene LLC, <sup>3</sup> Oncology Centre, North Estonian Medical Centre, Tallinn, Estonia,

<sup>4</sup> Women's Clinic, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,

Correspondence to: Katariina Mägi [magikatariina@gmail.com](mailto:magikatariina@gmail.com)

**Keywords:** breast cancer, risk factors for breast cancer, BRCA1/2, polygenic risk scores, genetic testing for breast cancer, hormonal contraception, hormone replacement therapy.

33. Thomas JA, Miller ER, Ward PR. Lifestyle interventions through participatory research: a mixed-methods systematic review of alcohol and other breast cancer behavioural risk factors. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.
34. Fraumeni Jr JF, Lloyd JW, Smith JKW EM. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42:455–68.
35. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol* 2018;466:2–14.
36. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 menopausal hormone therapy guidelines. *J Menopausal Med* 2020;26:69.
37. National Institute of Clinical Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guidelines 2015. Saadaval: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68.
39. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020;371.
40. Zolfaroli I, Tarin JJ, Cano A. Hormonal contraceptives and breast cancer: Clinical data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:212–6.
41. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;137:123–30.
42. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obs Gynecol* 2017;9:215–7.
43. Momenimovahed Z, Salehinyi H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther* 2019;11:151–64.
44. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228–39.
45. Niemeyer Hultstrand J, Gemzell-Danielsson K, Kallner HK, Lindman H, Wikman P, Sundström-Poromaa I. Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15–34 years of age: A nationwide register-based study. *Lancet Reg Heal - Eur* 2022;21.
46. Samson M, Porter N, Orekoya O, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast cancer Res Treat* 2017;155:3–12.
47. Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer* 2018;142:2293–302.
48. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med* 2023;20:e1004188.
49. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). FSRH Guideline (March 2023) Intrauterine contraception. *BMJ Sex Reprod Heal* 2023;49:Suppl 1.
50. Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: Retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2.
51. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: Results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3170–8.
52. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS collaborating group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831–6.
53. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2015. Saadaval: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>.
54. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1–103.
55. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). Combined hormonal contraception. *BMJ Sexual & Reproduct Health* 2019;45:1–93.

## COVID-19 põdemise järel võivad füüsilised vaevused püsida veel ka kahe aasta möödudes haigestumisest

Urimisprojekti „Covidment Consortium“ käigus koguti aastatel 2020–2022 Islandil, Rootsis, Norras ja Taanis andmeid füüsiliste vaevuste esinemise kohta COVID-19 põdemise järel. Stockholmi Karolinska Instituudi teadlaste koordineeritud uuringus analüüsiti nimetatud projekti käigus 64 880 vaatlusaluse esitatud andmeid COVID-19 põdemise ja 15 erineva füüsilise vaevuse esinemise kohta selle järel.

Kuni 27 kuud kestnud jälgimisperioodi jooksul oli 34,5%-l vaatlusalustest diagnoositud COVID-19. COVID-19 põdenute seas oli haiguse ägeda faasi põdemise järel füüsiliste vaevuste esinemissagedus 37% võrra suurem kui seda haigust mitte põdenute hulgas. Füüsiliste vaevuste esinemissagedus oli seotud COVID-19 ägeda faasi sümptomite raskusastmega. Patsientidel, kes oma seisundi tõttu pidid üle 7 päeva olema voodirežiimil (9,6%), esinesid haiguse ägeda faasi põdemise järgsed füüsilised vaevused kaks korda sagedamini kui neil, kes COVID-19-t ei olnud põdenud. Kaheksa sage-

dasemat pikemat aega COVID-19 põdemise järel kestvat füüsilist vaevust olid õhupuudus, valu rinnus, pearinglus, südamepekslemine, peavalud, energiavähesus/väsimus, unehäired ja seljavalu.

Uuring valmis Stockholmi Karolinska Instituudi ning Oslo, Kopenhaageni, Edinburghi ja Tartu Ülikooli teadlaste koostöös. Tartu Ülikooli poolne koordinaator ja kaasautor oli genoomika instituudi kaasprofessor Kelli Lehto.

### REFEREERITUD

Shen Q, Joyce EE, Ebrahimi OV, et al. COVID-19 illness severity and 2-year prevalence of physical symptoms: an observational study in Iceland, Sweden, Norway and Denmark. *Lancet* 2023, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100756>