

Rinnavähi oluline põhjus on progesteron ja ovulatoorsed tsüklid, mitte östrogeen

Kristiina Paju, Made Laanpere – Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik

Rinnavähk on arenenud maades, sh Eestis, naiste kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja, millesse haigestumine on viimase 50 aasta jooksul pidevalt suurenenud (1, 2). Pärilikud geenimutatsioonid on vastutavad 5–10% rinnavähijuhtude eest. Rinnavähi esinemissageduse tõusu on selgitatud nii keskkonna kahjulike tegurite mõju suurenemisega, elustiili muutustega kui ka hormoonpreparaatide tarvitamisega. Juba 1980ndatest on olnud üldlevinud seisukoht, et seose põhjuseks on östrogeen (3). Uus vaatenurk aga annab teada, et rinnavähi risk on seotud hoopis kollaskehahormooni progesterooniga, mille tsüklilised muutused on täheldatavad ovulatoorsete menstruatsioonitsüklite korral ja mis tundub vastutavat rinnavähini viivate mutatsioonide tekkimise eest.

2023. aastal avaldatud ülevaateartiklis püüti leida vastust küsimusele, miks on rinnavähi risk madalam siis, kui puuduvad ovulatoorsed menstruatsioonitsüklid ja seega progesterooni tsükliline mõju (1). On teada, et progesterooni tase tõuseb ovulatsiooni järel, stimuleerides progesterootundlikke rinnaepiteelirakke ja kutsudes parakriinselt esile ka teiste rinnarakkude (sh tüvirakkude) proliferatsiooni. Proliferatsiooniks vajaliku DNA replikatsiooni käigus on suurem risk DNA mutatsioonideks, mistõttu arvatakse, et suur osa (kuni 83%) rinnavähkidest võivad olla seotud just progesterooni tsüklilistest muutustest põhjustatud DNA replikatsiooni vigadega.

Hüpoteesi tõestamiseks analüüsiti rinnavähi esinemissageduse seost a) naise elukaare füsioloogilise

varieeruvuse; b) geneetiliste sündroomide; c) amenorröaga kulgevate patoloogiliste seisundite ning c) menstruatsioonitsükli farmakoloogilise supressiooniga.

Füsioloogiline varieeruvus

Hiline menarhe, varane esimene sünnitus, suurem sünnituste arv, pikem rinnaga toitmine, pikk ebaregulaarne menstruatsioonitsükel, stressiga seotud amenorröa ja varane menopaus – kõik need olukorrad on seotud väiksema menstruatsioonitsüklite arvuga ja on ühtlasi rinnavähi riski vähendavad tegurid. Näiteks Sahara-aluses Aafrikas, kus esineb naistel sagedamini rinnavähi riski vähendavaid füsioloogilisi tegureid, on rinnavähki haigestumus 5–25 juhtu 100 000 naise kohta, samas kui Lääne-Euroopas on see vastavalt 70 ja USAs 90. Ka USAs amišite populatsioonis, kus saadakse palju lapsi ja imetatakse kaua, on rinnavähi suhteline eluaegne risk 40% väiksem. Arenenud riikides on naistel vanusevahemikus 11 kuni 51 aastat keskmiselt 520 menstruatsioonitsüklit. Eeldusel, et iga aasta regulaarsete menstruatsioonitsüklitega panustab võrdselt rinnavähi riski arenemisele, järeldati, et iga aasta regulaarseid menstruatsioonitsükleid suurendab rinnavähi suhtelist riski 2,5%.

Geneetilised sündroomid

Turneri sündroomi, Kallmani sündroomi, kongenitaalse hüpogonadotropse hüpogonadismi ja Swyeri sündroomi korral, mil ovulatoorseid menstruatsioonitsükleid ei esine, on rinnavähi risk väga madal või puudub üldse. Ka pikaaegse östrogeenravi foonil jääb nende

sündroomide korral rinnavähi risk väga madalaks võrreldes tavapopulatsiooniga.

Veelgi olulisem on tõendus, mis on seotud androgeenresistentsuse sündroomiga (*complete androgen insensitivity syndrome*, CAIS), mille korral esineb XY-genotüüp ning munandid toodavad testosterooni, kuid testosteroonireseptori defekti tõttu ei ole sellel mõju. Testosteroon metaboliseeritakse östrogeeniks ja kujuneb naiselik fenotüüp. Neil patsientidel esineb östrogeeni, kuid pole progesterooni. CAISiga patsientidel pole leitud ühtegi rinnavähijuhtu.

Teine oluline näide on Mayeri-Rokitansky-Küsteri-Hauseri sündroom (MRKH), mil XX genotüübiga naisel on WNT4 kasvufaktori aktiivsuse puudumisest tingitud Mülleri juhade arenguhäire. Neil naistel puudub tavaliselt tupe ülaosa, emakas ja munajuhad, kuid esinevad munasarjad ja rinnad. MRKHga patsientidel on rinnavähki raporteeritud vaid ühel korral. Rinnavähi harva esinemise põhjuseks peetakse WNT4 kasvufaktori puudulikkust, kuivõrd just WNT4 kaudu stimuleerib progesteron rinnas tüvirakkude proliferatsiooni. Autorid peavad MRKH näidet tugevaimaks argumendiks, mis näitab just progesterooni põhjuslikku seost rinnavähiga.

Sekundaarse amenorröaga patoloogilised seisundid

DSM-5 (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kohaselt on *Anorexia nervosa* diagnoosimiseks vajalik amenorröa esinemine. Kuigi anoreksiaga naistel on suurem risk haigestuda ja surra kõikidesse

pahaloomulistesse kasvajatesse, on erandina rinnavähki haigestumise risk neil 53–76% üldpopulatsioonist madalam. Ka enneaegsest ovariaalsest puudulikkusest tingitud amenorröa korral on risk surra rinnavähki 45% väiksem (kuigi üldine suuremus on suurenenud 40%). Varajase menopausi korral leiti, et suhteline risk langeb 2,6% iga keskmisest varasema aasta kohta, mis korreleerub hästi rinnavähi eespool mainitud arvestusliku lisariskiga (2,5% iga ovulatoorsete tsüklitega aasta kohta).

Farmakoloogilised meetmed

2017. aastal avaldati ajakirjas The Journal of the American Medical Association (JAMA) kokkuvõte, kus analüüsiti Womens' Health Initiative'i (WHI) uuringus 18 aastat jälgitud hormoonasendusravi (HAR) saanud patsiente (4). Ainult östrogeenravi saanud alarühmas oli rinnavähki haigestumus väiksem kui platseeborühmas, sh suuremus rinnavähki oli väiksem 45%. Kombineeritud ravi (östrogeen + progesteroon) rühmas oli statistiliselt ebaoluline rinnavähki suuremuse suurenemine (HR 1,44; 95% uv 0,97–2,15). Ka selle erinevuse põhjusena kahtlustatakse progesterooni stimuleerivat või pigem mutageenset mõju.

Samas, kui ovulatsiooniga menstruaaltsükkel on rinnavähi tekkepõhjus, siis ovulatsiooni pärssi-

mine hormonaalse kontratseptsiooni või endometriosisiraviga võiks olla samuti rinnavähi suhtes kaitsva toimega. Tegelikult sellist mõju ei ole leitud. Hiljutises Taani uuringus leiti, et ainult progesterooni sisaldava kontratseptsiooni kasutajatel esineb isegi mõningane rinnavähi riski suurenemine. Autorite sõnul vajavad suguhormoone mõjutavad ravimid eraldi analüüsi, mis jäi praeguse artikli fookusest välja.

Oluline rühm farmakoloogilise hormonaalse mõju hindamiseks on transsoolised patsiendid. Transnaisi (kes sünnivad meheks, kuid tunnevad end naisena) ravitakse pikaajaliselt östrogeeniga (ilma progesteroonita) ning antiandrogeenide või orhidektoomiaga. Ravi foonil arenevad naiselikud rinnad. Transnaistel on risk rinnavähki haigestuda küll suurem kui meestel, kuid 70% madalam kui *cis*-naistel (naised, kelle tunnetuslik sugu vastab sünnipärasele soole).

Transmehi (sündinud naisena, kuid tunnevad end meheks) ravitakse pikaajaliselt testosterooniga ning vajaduse korral eemaldatakse operatiivselt rinnad, emakas ja munasarjad. Rinnavähi risk on sõltuv mastektomia ulatusest ning on võrreldav BRCA1/BRCA2 mutatsiooniga patsientide ravimisel rinnavähki ennetava mastektomiaga. Üldiselt hinnatakse, et rinnavähi risk on nii transmestel kui transnaistel võrreldav *cis*-mees-

tega (mehed, kelle tunnetuslik sugu vastab sünnipärasele soole) (5).

Kokkuvõte

Hüpoteesi tõestuseks toodud olukorrad osutavad, et just progesteroon – ja mitte östrogeen – on oluline rinnavähi põhjustaja, soodustades rinnanäärmekeoe epiteeli proliferatsiooni menstruaaltsükli II faasis. Östrogeenid, testosteroon (mis on östrogeeni prekursor) ja keskkonnategurid on küll seotud rinnavähi riskiga, stimuleerides juba olemasolevaid ER⁺/PR⁺ rinnavähke, kuid nende mõju normaalsele rinnanäärmekeoele on vähene ja need ei ole rinnavähi põhjustajad. Progesterooni kui rinnavähi mutageense teguri mõistmine võimaldab liikuda ka tulevikus täpsema, tõhusama ravi suunas ja luua strateegiaid, kuidas naised saaksid vältida tsüklilise progesterooni mõju nii palju kui võimalik.

KIRJANDUS

1. Coelingh Bennink HJT, Schultz JJ, Schmidt M, et al. Progesterone from ovulatory menstrual cycles is an important cause of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2023;25:60.
2. Zimmermann M-L, Innos K, Paapsi K, Härmaorg P, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvavad 2011–2020. Tervise arengu instituut, 2023.
3. National Toxicology Program. 15th Report on Carcinogens. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2021.
4. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318:927–38.
5. Gooren LJ, Trosenburg MAA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med* 2013;10:3129–34.