

Raseduse ajal radikaalselt ravitud II staadiumi HER2+ rinnavähk BRCA2 mutatsiooniga patsiendil. Haigusjuhu kirjeldus

Sergei Rõbakov¹, Elen Vettus¹

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja naistel ning ühtlasi ka kõige sagedasem raseduse ajal diagnoositud pahaloomuline kasvaja. Alljärgnevalt on kirjeldatud haigusjuhtu naisel, kellel diagnoositi raseduse ajal II staadiumi HER2-positiivne (HER2+) rinnavähk, mida raviti radikaalselt. Patsiendil avastati BRCA2 iduliini mutatsioon. Raseduse ajal avastatud haruldane rinnavähk, arvestades Eesti suhteliselt väikest sünnituste arvu maailma mastaabis (10 721 Eesti Statistikaameti andmetel 2023. a), HER2-positiivsust (29,2% kõikidest rasedusega seotud rinnavähkidest) (1) ning BRCA2 iduliini mutatsiooni (1–4% kõikidest rinnavähkidest) (2), viitab haigusjuhu märkimisväärsusele. Kirjeldatud haigusjuht ilmestab onkoloogilise valvsuse olulisust iga patsiendi puhul, sh rasedal naisel, ning võimekust kasvaja radikaalseks raviks loodet säästval viisil raseduse ajal.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

37aastane rase patsient pöördus Ida-Tallinna Keskhaigla ämmaemanda vastuvõtule, sest oli hiljuti avastanud paremas rinnanäärmes tihke kolde. Patsient oli viiendat nädalat rase ning tegemist oli esimese rasedusega. Palpatsioonil ilmnis areooli taga kella 9 suunas tuntav moodustis, mille hinnangu-line läbimõõt oli 2–3 cm.

Perekonnaanamneesist oli teada, et patsiendi isapoolsel vanaemal oli diagnoositud munasarjavähk ja rinnavähk ning isapoolsel tädil rinnavähk. Kõik kasvajat olid diagnoositud vanuses alla 50. eluaastat. Varem oli patsient terve.

Ultraheliuuringul kirjeldati mikrolubistustega 2,6 × 2,3 × 1,9 cm suurust tuumorit ilma lümfadenopaatiata. Magnetresonantstomograafilisel uuringul kirjeldati paremas rinnas lateraalsete kvadrantide vahel ühekoldelist ümarat 2,5 × 2,2 cm kasvajat aksillaarse lümfadenopaatiata (vt pilt 1). Jämenõelbiopsia kinnitas diagnoosi: tegemist oli invasiivse duktaalse kartsinoomiga, G2 ER+ PR+ HER2+ LVI-. Kliiniliste uuringute alusel oli staadiumiks cT2cN0cM0, II A. Geneetilistel uuringutel oli tuvastatud BRCA2 geenis heterosügootne haigusseose-line perekondlik muutus.

Parima võimaliku ravi tagamiseks arutati patsiendi haigusjuhtu multidistsiplinaarsel onkoloogilisel konsiiliumil ning raviplaan koostati onkoloogide, rinnakirurgide, neonatoloogide ja günekoloogide osalusel. Patsienti nõustas ka psühholoog. Arvestati patsiendi soovi rasedust säilitada, mistõttu HER2-le suunatud neoadjuvantne bioloogiline ravi ei olnud võimalik.

Onkokonsiiliumi otsusega opereeriti patsienti ja järgnes adjuvantne keemiaravi raseduse ajal. Pärast sünnitust järgnes bioloogiline adjuvantravi, hormoon- ja kiiritusravi. Raviplaan oli kooskõlastatud rahvusvahelise organisatsiooniga *Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy*.

Operatsiooni ajaks oli raseduse kestus 12 nädalat. Patsiendil tehti parempoolne mastektomia valvurlümfisõlmede biopsiaga. Operatsioon ja sellegärgne taastumine möödusid probleemideta. Neljast kogutud aksillaarsest lümfisõlmest leidis kahes kasvaja makrometastaase. Lõplikuks patoloogiliseks staadiumiks osutus pT2 pN1A (2/4).

Adjuvantraviga alustamisel oli raseduse kestus 16⁺4 nädalat. Alustati keemiaravi: 3 kuuri doksorubitsiini ja tsüklofosfaamiidi iga 3 nädala tagant, millele järgnes

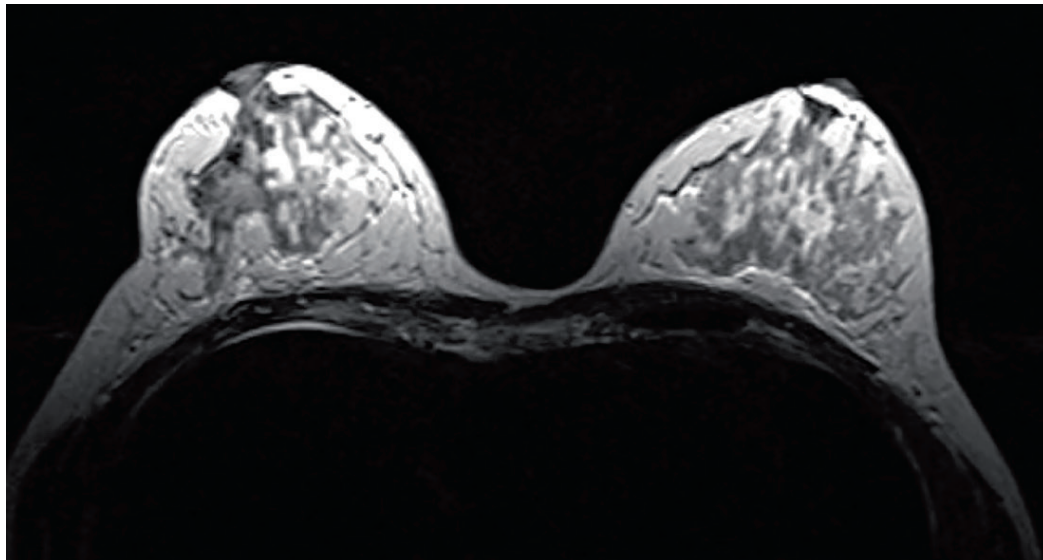
Eesti Arst 2024;
103(12):627–631

Saabunud toimetusse:
05.08.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
26.08.2024
Avaldatud internetis:
20.12.2024

¹Ida-Tallinna Keskhaigla
onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Sergei Rõbakov
sergei.rybakov@hotmail.com

Võtmesõnad:
rasedus, rinnavähk, BRCA2,
HER2



Pilt 1. Rinnanäärmete magnetresonantstomograafiline uuring (T2, TSE): paremas rinnas lateraalsete kvadrantide vahel on ümar 2,5 × 2,2 cm suurune histoloogiliselt tõestatud maligne tuumor. Distsants nibust 2,5 cm, rinnalihasest 2,5 cm. Mujal rindades koldeleidu nähtavale ei tulnud. Aksillaarkoopad lümfadenopaatiat leiuta.

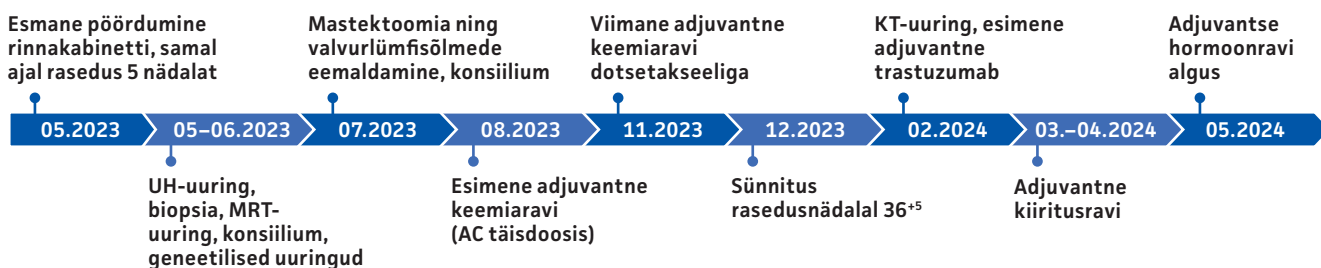
3 kuuri dotsetakseeli iga 3 nädala tagant (inglisekeelne lühend AC-T). Süsteemravi ajal arvestati raviga kaasnevat suurenenud riski ja tehti loote ultraheliuuring iga 2 nädala tagant. Rakendati keemiaravi modifitseeritud premedikatsiooni ondansetrooni ja prednisolooniga, kuna nende ravimite kohta oli lootele ohutu kasutamise kohta kõige rohkem infot.

Patsient talus ravi oluliste probleemideta ning keemiaravi ajal rasedusega seotud tüsistusi ei tekkinud. Loote kaal ja elulised näitajad vastasid raseduse kestusele. Patsiendile tehti südame ehkardiograafiline uuring enne süsteemraviga alustamist ning seda korrati pärast viimast ravikuuri doksorubitsiiniga. Kummalgi uuringul haiguslikku muutust ei tuvastatud.

Viimane keemiaravi oli manustatud, kui raseduse kestus oli 32⁺⁰ nädalat, arvestades, et viimasest keemiaravi doosist kuni eeldatava sünnituseni oleks jäänud vähemalt 3 nädalat (tsütopeeniat, infektsiooni ja veritsemise risk).

Raseduse kestusel 36⁺⁵ nädalat sündis patsiendil elus, enneaegne tütarlaps *per vias naturales*. Vastsündinu kaal oli 2876 g, pikkus 49 cm, Apgari hinne 9/9. Märkimisväärseid tüsistusi ei tekkinud ning ema koos lapsega lahkusid haiglast 2. sünnitusjärgsel päeval. Imetamine ei olnud lubatud jätkuva onkospetsiifilise ravi vajaduse tõttu ning laktatsiooni pärsiti kabergoliiniga.

Sünnituse järel tehti kogu keha kompuutertomograafiline uuring, kus kasvaja retsidiivi ega kauglevikut ei tuvastatud,



UH-uuring – ultraheliuuring, MRT-uuring – magnetresonantstomograafiline uuring, KT-uuring – kompuutertomograafiline uuring, AC – doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi ravikuur

Joonis 1. Haigusjuhu sündmuste ajajoon.

ning korrati ehhokardiograafiat, mis oli jätkuvalt patoloogiata. Alustati adjuvantset bioloogilist ravi trastuzumabiga, mille planeeritav kestus oli 1 aasta, ning adjuvantset hormoonravi, mille planeeritav kestus oli vähemalt 5–7 aastat. Sündmuste ajajoon on esitatud joonisel 1.

Patsient suunati mastektomiajärgsele kiiritusravile ning *BRCA2* mutatsioonist lähtuvalt ka kirurgi konsultatsioonile kontralateraalse mastektomia ja bilateraalse ooforektoomia küsimuses. Patsiendile on plaanis teha kahepoolne salpingo-ooforektoomia, mistõttu munasarjade funktsiooni ravimitega ei supresseeritud. Hormoonravi alustati tamoksifeeniga, mis asendatakse aromataasi inhibiitoriga pärast munasarjade eemaldamist. Elu esimese poole aasta jooksul vastas lapse areng ealisele normile.

ARUTELU

Rasedusega seotud pahaloolumulist kasvajat defineeritakse enamasti kui vähkkasvajad, mis avaldub raseduse ajal või ühe aasta jooksul pärast sünnitust (3). Rasedusega seotud pahaloolumulise kasvaja avaldumine on suhteliselt harv, esinedes umbes 1 juhul 1000 raseduse kohta (3). Rinnavähk on raseduse ajal avastatud kasvajatest kõige sagedasem (1). See on seletatav asjaoluga, et rinnavähk on sagedasim pahaloolumuline kasvaja fertiilses eas naiste seas ning ligi 10% kõikidest rinnavähi juhtumitest diagnoositakse vanuses alla 40 aastat (1). Enamik rasedusega seotud pahaloolumulistest kasvajatest avastatakse sünnitusjärgsel perioodil; raseduse ajal ja pärast sünnitust avastatud kasvajate esinemise suhe on umbes 1 : 3 (3). Arvutuslikult esineb Euroopas igal aastal ligi 2000–4000 rasedusega seotud rinnavähijuhtumit (4).

BRCA2 kui onkogeen

BRCA2 on 13. kromosoomi pikas õlas paiknev onkogeen, mis osaleb DNA kaksikahela katkete homoloogses rekombinatsioonis ning seeläbi kaitseb genoomi vähki tekitavate mutatsioonide eest (5). Iduliini mutatsioonid *BRCA2* geenis tekitavad päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomi, kuna suurendavad oluliselt mõlema haiguse riski (5). *BRCA2* mutatsiooni kandvatel naistel on kumulatiivne risk haigestuda rinnavähki umbes 69% ning risk haigestuda munasarjavähki on umbes 17%-l kuni vanuseni 80 aastat (6). Kumulatiivne risk haigestuda

rinnavähki vanuseks 40 aastat on 7–15% (6). *BRCA2* iduliini mutatsioonide seost on leitud samuti pankreasevähi, eesnäärmevähi ning nõrgemini väljendatuna kilpnäärmevähi ja kopsuvähi puhul (5).

HER2+ rinnavähi tänapäevane ravi

Varajase HER2+ rinnavähi praegusaja ravi on multimodaalne, see hõlmab nii kirurgilist, medikamentooset kui ka kiiritusravi. II–III staadiumi HER2+ rinnavähi ravi võib jagada kolmeks etapiks: neoadjuvantne ravi, operatsioon ja adjuvantne ravi. Neoadjuvantne ravi võimaldab vähendada kasvaja suurust enne operatsiooni ning hinnata operatsioonipreparaadis ravivastust, millest sõltub adjuvantse ravi intensiivsus.

Üldiselt alustatakse neoadjuvantse medikamentoosse raviga, mis koosneb keemiaravist ja bioloogilisest ravist HER2 pinnvalgule suunatud antikehadega (trastuzumab, pertuzumab), mida manustatakse 6–8 kuuri. Neoadjuvantsele ravile järgneb operatsioon (rinda säästev operatsioon, mastektomia). Pärast operatsiooni alustatakse adjuvantset medikamentooset ravi. Patoloogilise täisravivastuse puhul jätkatakse trastuzumabiga 1 aasta jooksul. Jäätuumori esinemisel operatsioonipreparaadis rakendatakse Eestis ravi HER2 vastu suunatud antikeha ja tsütotoksilise aine konjugaadiga trastuzumabi-emtansiiniga (T-DM1), mida manustatakse 14 kuuri. Sõltuvalt kasvaja östrogeeni ja progesterooni retseptori staatusest adjuvantse etapil alustatakse endokriinravi (tamoksifeen, aromataasi inhibiitorid, munasarjade funktsiooni supressioon LHRH agonistidega või munasarjade eemaldamine). Rinda säästva lõikuse järel on näidustatud rinna adjuvantne kiiritusravi ning kogu rinna eemaldamise järel suurenenud retsidiiviriski puhul mastektomiajärgne kiiritusravi (7). Regionaalsete lümfisõlmede kiiritusravi tehakse vastavalt kasvaja levikule.

Rinnavähi ravis kõige sagedamini kasutatavaid kemoterapeutikume (taksaanid, antratsükliinid, platinapreparaadid, tsüklofosfamid) võib suhteliselt ohutult kasutada pärast 12–14 rasedusnädalat, kuna selleks ajaks on kõige kriitilisemad ja tsütotoksilise ravi suhtes tundlikud loote elundiloomed etapid läbitud (8). Keemiaravi raseduse 1. trimestril ning metotreksaadi kasutamine kogu raseduse vältel on vastu näidustatud.

Kemoterapia mõju lootele

Paljud nimetatud kemoterapeutikumidest läbivad platsentaarbarjääri, kuid siimaani ei ole üheselt tõestatud, et see suurendaks oluliselt loote väärarendite riski 2. trimestrist alates (9, 10). Keemiaravi manustamisel alates 2. trimestrist on loote väärarendite risk võrreldav üldrahvastiku riskiga, jäädes 1–2% ringi (9). Keemiaravi võib suurendada enneaegse sünnituse või madala sünnikaalu riski (9, 10). Intrauteriinselt keemiaraviga kokku puutunud laste pikemaajalised tervise- ja neurokognitiivsed näitajad on võrreldavad eakaaslaste omadega kui arvestada enneaegsust (11). Keemiaravi peab lõpetama vähemalt 1–3 nädalat enne eeldatavat sünnitust, et vähendada tsütopeniate, infektsiooni ja veritsuse riski sünnitusel. Vastsündinul võib esineda mööduvat müelosupressiooni (8).

Rinnavähi bioloogilised ravimid

Varajase HER2+ rinnavähi ravis laialdaselt kasutusel olevad HER2 pinnavalgu vastu suunatud bioloogilised ravimid (trastuzumab, pertuzumab) on raseduse puhul vastunäidustatud, kuna need ravimid võivad tekitada an- ja oligohüdramnioni ning sellega seotud komplikatsioonid (8, 12). Teatud ettevaatusabinõusid järgides (optimaalne hemodünaamika ja oksügenisatsioon, loote monitooring) on kirurgiline ravi raseduse ajal ohutu (8, 13). Võimaluse korral peaks kirurgilist sekkumist planeerima raseduse 2. trimestril, kuna siis on ohud emale ja lootele kõige väiksemad (13).

Kiiritusravi

Kiiritusel esineb lootele deterministlikke väärarendeid tekitavaid toimeid (efekt, millel on üsna kindel seos kiirgusdoosi ja mõju avaldumise vahel) dooside korral üle 100 mGy (8). Vaagnaelundite kiiritusravi raseduse puhul on vastunäidustatud (8, 14). Vahelihasesest ülalpool asuvate elundite kiiritusravi on võimalik 1. trimestri ajal, kuid kiiritusväljad peavad paiknema lootest võimalikult kaugel ning vajaduse korral peab kasutama kõhu- ja vaagnapiirkonda kaitsvaid vahendeid (14).

Pikaajalised ravitulemused

Rasedusega seotud kasvajate pikaajalisi ravitulemusi on vähe uuritud. Ühes suures retrospektiivses kohortuuringus oli 1 aasta elulemus võrdne rasedusega seotud

ja mitteseotud kasvajate korral, kuid 5 aasta elulemus oli madalam naistel, kes olid saanud kasvaja diagnoosi raseduse ajal ja sünnituse järel (15). 5 aasta elulemuse näitajad rinnavähi puhul olid järgmised: diagnoositud raseduse ajal – 76%, pärast sünnitust – 80%, rasedusega mitteseotuna – 90% (15). See on vastavuses eelnevate samateemaliste uuringutega ning selliste tulemuste põhjuseks võib olla diagnoosi ja/või ravi hilinemine ning teatud juhtudel vähem tõhusa ravi rakendamine (16).

Korduv rasestumine

Rasestumine pärast rinnavähi radikaalset ravi on võimalik ja üldiselt ohutu (7). Hiljuti avaldatud suures retrospektiivses uuringus olid esitatud 4732 *BRCA1/2* iduliini mutatsiooniga alla 40 aasta vanuste ja radikaalselt ravitud varajase rinnavähiga naiste andmed rasestumise, rasedusega seotud ning haigusega seotud tulemite kohta (17). 10 aasta jooksul rasestus 22% naistest ning mediaanaeg rinnavähi diagnoosi ja raseduse vahel oli 3,5 aastat. Rasedusega seotud tulemid ei erinenud oluliselt üldrahvastikust. 79,7% rasedustest lõppesid sünnitusega ning nendest 91%-l juhtudest oli tegemist ajalise sünnitusega. Kaasasündinud malformatsioone esines 0,9%-l juhtumitest. Ei leitud olulist erinevust haigusvabas elulemuses ja üldises elulemuses rasestunud ja mitterasestunud naiste vahel.

Rasedate patsientide onkoloogilise ravi üldine põhimõte seisneb selles, et peab valima kasvaja paikmele ja staadiumile sobivaid parimaid raviviise, et tagada rasedale patsiendile samaväärne ravikvaliteet kui mitterasedale. Kui loote huvidest lähtudes tehakse standardravis korrekture, siis peavad need olema põhjendatud ega tohi vähendada ravi tõhusust patsiendi jaoks. Vastasel juhul peab selleks olema patsiendi selge informeeritud nõusolek (8).

KOKKUVÕTE

Vähki esineb rasedatel naistel harva. Kõige sagedasem neil esinev pahaloomuline kasvaja on rinnavähk. Onkoloogiline ravi rasedal patsiendil on kompleksne, kuna peab arvestama nii patsiendi, kasvaja kui ka loote poolsete teguritega (juhuil kui rasedust säilitatakse), tegemata olulisi järeleandmisi ravi tõhususes. Kokkuvõtvad soovitusel rinnavähi ravimeetodite kasu-

Tabel 1. Rinnavähi ravimeetodite kasutamise võimalused sõltuvalt raseduse kestusest

Ravimeetod	1. trimester	2. trimester	3. trimester	Raseduse järel
Kirurgiline ravi	jah	jah (kõige ohutum)	võimalik, kuid mittesoovitav	jah
Kiiritusravi	võimalik, kuid mittesoovitav	ei	ei	jah
Keemiaravi	ei	jah	jah (lõpetada 2–3 nädalat enne eeldatavat sünnitust)	jah
HER2-vastane bioloogiline ravi (trastuzumab, pertuzumab)	ei	ei	ei	jah
Hormoonravi	ei	ei	ei	jah

tuse kohta rasedatel on esitatud tabelis 1. Tõhus radikaalne ravi, raseduse säilitamine ja sünnitus on võimalikud, nagu esitatud haigusjuht ka näitab. Kirjeldatud noorel rasedal naisel diagnoositi raseduse ajal II staadiumi HER2-positiivne rinnavähk ning raseduse ajal rakendati edukalt radikaalset ravi. Patsiendil sündis elus terve laps.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub kirjeldatud haigusjuhuga seotud huvide konflikt.

SUMMARY

Radically-Treated Stage II HER2+ Breast Cancer in a Pregnant Patient Carrying a BRCA2 Mutation

Sergei Rõbakov¹, Elen Vettus¹

Although cancer incidence in pregnant patients is rare, breast cancer is the most common malignancy diagnosed during pregnancy. Cancer treatment in pregnant patients is complex and requires attention to both the patient and tumor-related factors, as well as the fetus in case of pregnancy preservation without making major compromises in treatment efficacy. Effective radical treatment, pregnancy preservation and successful delivery are achievable, as our case illustrates. We present a case of a young pregnant patient with stage II, HER2-positive breast cancer, who was also found to carry a BRCA2 germline mutation. She was successfully treated during pregnancy

with curative intent and delivered a healthy term infant. A framework of pregnancy related breast cancer treatment principles is presented to support the case discussion.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Boere I, Lok C, Poortmans P, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;82:46–59.
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* 2019;11:543–61.
- Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, et al. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers (Basel)* 2020;12:1356.
- Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of pregnancy related cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:613–9.
- Xie C, Luo J, He Y, Jiang L, Zhong L, Shi Y. BRCA2 gene mutation in cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31705.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16.
- Loibl S, André F, Bachelot T, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35:159–82.
- Sorouri K, Loren AW, Amant F, Partridge AH. Patient-centered care in the management of cancer during pregnancy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;43:e100037.
- Amant F, Han SN, Gziri MM, et al. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol* 2012;24:580–6.
- Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4899.
- Maxwell C, Alavifard S, Warner E, Barrera M, et al. Neurocognitive outcomes following fetal exposure to chemotherapy for gestational breast cancer: A Canadian multi-center cohort study. *Breast* 2021;58:34–41.
- Xia LY, Hu QL, Zhou Q. Use of trastuzumab in treating breast cancer during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 2021;21:169.
- Haggerty E, Daly J. Anaesthesia and non-obstetric surgery in pregnancy. *BJA Educ* 2021;21:42–3.
- Mazzola R, Corradini S, Eidemüller M, et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:13–19.
- Cairncross ZF, Shack L, Nelson G, et al. Long-term Mortality in Individuals Diagnosed With Cancer During Pregnancy or Postpartum. *JAMA Oncol* 2023;9:791–9.
- Shao C, Yu Z, Xiao J, Liu L, Hong F, Zhang Y, Jia H. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20:746.

¹ East-Tallinn Central Hospital, Centre of Oncology

Correspondence to: Sergei Rõbakov sergei.rybakov@hotmail.com

Keywords: pregnancy, breast cancer, BRCA2, HER2