

Rinnavähi personaliseeritud ennetus on reaalsusse jõudnud uus tervishoiuteenus

Peeter Padrik^{1, 2}

Kommentaar rubriigis „Eesti uuringud maailma teadusajakirjades“ kajastatud teadusartiklite „Geneetilisel riskil põhineva rinnavähi sõeluuringu kliiniline rakendusuuring“ (lk 148) ja „Rinnavähi polügeense riskiskoori kliinilise kasutamise juhend“ (lk 151) kohta.

Eelmisel aastal möödus 10 aastat Eesti nn riikliku personaalmeditsiini programmi alustamisest. Juhtprojekti ettevalmistamiseks tehti 2015. aastal eeluuring ning edasi käivitati Sotsiaalministeeriumi juhtimisel mitmeetapiline personaalmeditsiini programm.

Esmalt tehti valdkonna eeluuring (1). Sealjuures analüüsiti ja defineeriti prof. Raul-Allan Kiiveti juhtimisel personaalmeditsiini mõiste (2). Personaalmeditsiini eeluuringu juhtrühm soovitas personaalmeditsiini käsitleda kui „individuaalsete geno- ja fenotüübi andmete põhjal arvutusliku analüüsiga leitud individuaalsete riskide tõenäosustele ning otsusetoe soovitudele toetuvat haiguste ennetust, diagnostikat ja ravi“ (2). Tänapäeval on tollal väljatoodu ülimalt aktuaalne.

Personaalmeditsiini eeluuringu juht- rühmas on osutatud, et selle mõiste sõnastamisel tuleks tähelepanu pöörata järgmistele aspektidele:

- personaalsete andmete (terviseandmete, bioloogilise informatsiooni, keskkonnateabe jm) kasutamine;
- olemasolevate personaalandmete kogumine ja grupiviisiline kohandamine populatsioonidele;
- meditsiinilise tegevuse suunamine tervise säilitamisele, haiguste ennetamisele ja edasilükkamisele. Hiljem ravi õigeaegne alustamine, efektiivseima ja sobivaima raviviisi valimine;
- patsiendi kaasamine tervise säilitamise, jälgimise ja ravi toimimise seiresse;

- 6P-mediitsiini komponentide sisaldamine:
 - *personal* – isikupõhine;
 - *predictive* – ennustav;
 - *preventive* – ennetav;
 - *participatory* – kaasav;
 - *psychocognitive* – psühhokognitiivne (sh tervisekäitumine ja elustiil);
 - *public* – avalik ja rahvastikupõhine ning tervist kujundav tervisepoliitika (sõeluuringud) (2).

Eeluuringu tulemusel loodi Eesti taustsüsteemi (eeldused, majanduslikud võimalused, geenivaramu olemasolu) sobiv personaalmeditsiini visioon ja edasine tegevuskava.

Aastatel 2018–2021 viidi Eesti geenivaramu andmete põhjal läbi personaalmeditsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuseks. Nende käigus uuriti uue geneetilise riski komponendi – polügeense riskiskoori (PRS) – kasutamist tervishoius (3). Projekti tulemusel loodi PRSi esimene, kuid piiratud kliiniline rakendus (4). Projekt näitas, et rinnavähi geeniriskidel põhinev ennetav personaalmeditsiin on teostatav, see vähendab riskipõhise ennetusena potentsiaalselt rinnavähist tingitud suremust ja on kulutõhus.

2017. aastal võeti Euroopa Liidus vastu *in vitro* meditsiiniseadmete määrus 2017/746, mis sätestas, et haigusriske hindavad geenitestid peavad olema nn *in vitro* meditsiiniseadmed ning neil peab olema tootja vastava tootjavastutusega (5). Regulasioonidele vastavuse tagamiseks arendas tervisetehnoloogia ettevõtte ja samas ka tervishoiuteenuste osutaja OÜ Antegenes tervishoius kasutamiseks esimesed Euroopa Liidu regulatsioonidele vastavad PRS-testid, sealjuures rinnavähi PRS-test AnteBC (6). Loodi ka esimesed PRSi kliinilise kasutamise teenuse mudelid.

Tartu Ülikooli (prof. Neeme Tõnisson) juhtimisel viidi aastatel 2022–2024 läbi EIT

¹ Tartu Ülikooli Kliinikum,
² OÜ Antegenes

Healthi toetatud rahvusvaheline konsortsiumiprojekt BRIGHT (7). Projekti olemuseks oli AnteBC-testil, aga võimalusel ka teistel rinnavähi riskiteguritel põhineva personaliseeritud ennetusteenuse testimine kliinilises praktikas rakendusuuringuna Eestis, Portugalis ja Rootsis.

Kliiniline probleem on selles, et praegune sõeluuring algab vanuses 50 aastat, kuid iga viies rinnavähk diagnoositakse noorematel naistel. Paljudel neist on agressiivne levinud vähk. Eesmärk on avastada kõrge-
nenud geneetilise riskiga naised ja alustada nende rinnavähi ennetust ja sõeluuringut nooremas vanuses. Projekti Eesti haru tulemusi käsitlev teadusartikkel on kajastatud siinses Eesti Arsti numbris (7), Rootsi ja Portugali tulemused on avaldamisel. Eesti haru tehtud kulutõhususanalüüsi andmed on avaldatud Euroopa Inimgeneetika Ühingu konverentsil 2024. aastal (8) ja need näitasid, et PRSi-põhine käsitus vanuserühmas 35–50 võib vältida 15 rinnavähist tingitud surma 10 000 naise kohta kulutõhusal moel.

Tehtud arendused ja uuringud on tekitanud tegelikult mitu innovatsioonitasandit.

1. Rinnavähi PRSi kasutuselevõtt tervishoius. PRS on üks komplekshaiguste riskikomponent, mis aga päriliku ja analüüsitava komponendina ning oma mõju ulatuse tõttu saab olla personaliseeritud ennetusteenuste üks aluskomponente lisaks soole ja vanusele. See võib olla aga erinevate komplekshaiguste korral väga erinev.
2. PRSi-põhiste kliiniliste soovitude ja digitaalse otsusetoe loomine. Geneetilised riskihinnangud üksi ei anna kliinilist kasu. Kliiniline kasulikkus saab tekkida ainult järgnevatest täpsematest ennetus-, sh sõeluuringu teenustest, mistõttu tuleb geneetilised riskihinnangud panna koos teaduslike põhjendustega vastavasse konteksti. Kui esimene personaalmeditsiini kliiniline juhtprojekt käsitles vaid 5% kõrgema PRSiga naisi, siis edasisel teenuse kasutusele toomisel Antegenesi poolt ja BRIGHTi kliinilises rakendusprojektis loodi käsitusprintsiibid kogu riskiskaala ulatuses (6, 7). Need käsituspõhimõtted on arutatud läbi erinevate erialade ekspertide koondanud Eesti BRIGHT-projekti nõuandvas kogus ja laiemalt rahvusvahelises ekspertühmas, mille tulemuseks on neid printsiipe tutvustav artikkel (9), mida

on refereeritud ka käesolevas Eesti Arsti numbris. Maailmas on seni puudunud sellised rinnavähi PRSi põhinevad kliinilise käsitluse juhised.

3. 6P-meditstiini põhimõtete rakendamine. Kui senistes sõeluuringutes on käsitletud isikuid tüüpiliselt kui suhteliselt passiivseid subjekte (kutse ühetaolisse sõeluuringusse, sõeluuringu vastus skaalal „normis“ – „mittenormis“), siis rinnavähi personaliseeritud ennetuse eesmärk on tõsta ka naiste teadlikkust tervisekäitumise ja kehateadlikkuse vallas. Antegenesi PRS-testidega kaasneb Antegenesi kirjalik kliiniline otsustustugi nii naisele kui ka tema arstile, ämmaemandale või meditsiiniõele, et anda infot, milliseid sõeluuringu meetmeid, millises vanuses ja kui tihti tuleb rakendada; lisaks pakutakse infot tervisekäitumise ja kehateadlikkuse kohta. Usume, et selline käsitus peaks tegelikult olema kõigis sõeluuringutes. BRIGHT-projektis kaasati tervisekäitumise ja sõnumite analüüsiks ka valdkonna kliiniline psühholoog.
4. Populatsioonipõhine rakendamine ja uudne teenusemudel. Kui senine geeniriskide testimine on lähtunud teenusemudelitest, kus testiga peab kaasnema eelnev ja järgnev suuline nõustamine, siis paraku on selge, et populatsioonipõhiselt selline mudel piisavate ressursside puuduse tõttu rakendatav pole. Seepärast oleme loonud geneetilistel riskidel põhineva ennetuse teenusemudeli, kus teenuse eel antakse kirjalik informatsioon, vajalik lisainfo kogutakse digitaalse telemeditsiini kanali abil ning samuti antakse tulemused koos kliinilise otsusetoe digitaalselt ja kirjalikult, täiendavat suulist nõustamist pakutakse vajaduse korral.

BRIGHT-projekt on näidanud, et see toimib, samuti kinnitavad seda näiteks Ameerika Ühendriikides läbi viidud juhuslikustatud uuringu andmed (10). Kuivõrd Eestis on patsientide kehva kaasatus sõeluuringutesse krooniline probleem, siis testiti BRIGHT-projektis erinevate kaasamiskanalite toimivust (telemeditsiin kodutestimisega, rinna-kliinik, perearstipraksis, apteek) (7). Kõik teenusekanalid toimisid hästi, kõige kiiremini telemeditsiin. Seetõttu on näiteks patsiendisõbralikkuse osas selge tagasimineku Sotsiaalministeer-

riumi ja Tervisekassa praegune plaan võimaldada rinnavähi personaliseeritud sõeluuringut naistele ainult vereanalüüsi, sundides naisi minema kindlatesse verevõtu punktidesse. See ei ole enam kaasaegne ennetusteenuse patsiendisõbralik käsitlus.

Kui PRS-testi tulemusel ilmneb vajadus alustada mammograafilist sõeluuringut nooremas eas, kui praegune standard ette näeb, siis suunab testi teinud tervishoiuasutus naise digitaalse saatekirjaga mammograafilist sõeluuringut tegevasse elukohajärgsesse kabinetti.

5. Monogeensete patogeensete variantide (MPV) testimise (geenides *BRCA1*, *BRCA2* jt) süsteemne integreerimine teenusesse. Ideaalis tuleks MPV-kandluse testimist teha kõigil naistel, kuid reaalsuses on praegune metoodika selleks liiga kulukas. Seetõttu tehakse MPVde suhtes testimist Eestis praegu vähi diagnoosi mitteomavatel patsientidel perekondliku vähianamneesi alusel, kriteeriumid selleks on kajastatud erinevates juhistes. Meie oleme lähtunud teenuse arendamisel Tartu Ülikooli Kliinikumi „Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitlusjuhendist”. Selle alusel on loodud digitaalne perekondliku vähianamneesi küsimustik ning näidustuse korral suunatakse patsient meditsiinigeneetiku juurde MPVde suhtes testimiseks.

Võime nüüd öelda, et riiklik algatus personaalmeditsiini arendamiseks, Eesti geenivaramu ja Eesti kliinilise meditsiini teadustöö, valdkonna innovatiivse erasektori teke ning avaliku ja erasektori koostöö on realiseerunud uues ennetava personaalmeditsiini teenuses, millega oleme üks liidreid maailmas. BRIGHT-projekti loodud ja rakendatud rinnavähi geeniriskidel põhinev personaliseeritud ennetuse ja sõeluuringu teenusemudel sai hiljuti tunnustusena Euroopa Innovatsiooni ja Tehnoloogia Instituudi (EIT) 2025. aasta innovatsiooni auhinna (11) ning Euroopa personaalmeditsiini võrgustik EP PerMed on valinud BRIGHT-projekti arendatud geneetikal põhineva rinnavähi personaliseeritud ennetusteenuse personaalmeditsiini parimate praktikate hulka. Arendamisel on geneetilistel riskidel põhineva personaliseeritud rinnavähi sõeluuringu käivitamine Eestis riikliku teenusena.

Paralleelselt käivad samasuunalised tööd maailmas. Detsembris 2025 avaldati Ühendriikides läbiviidava prospektiivse riskipõhist ja standardset sõeluuringut võrdleva WISDOM-uuringu tulemused (12). WISDOM-uuringus, mis kasutab ka rinnavähi geneetilist riski, sealhulgas PRSi, näitasid tulemused, et riskipõhine sõeluuring pole halvem kui tihe ühetaoline sõeluuring kõigile. Enamik naisi valis just personaalsema lähenemise ning riskipõhine lähenemine on loogilisem uus standard. Ka WISDOM-uuring rakendas 6P-meditiini printsiipe, mis toetab ka meil Eestis arendatud teenusemudeli õigsust. Ühendriikides algab sõeluuring varem ehk vanuses 40 eluaastat ja toimub tihedamalt. Uuring näitab Euroopa ja Eesti kontekstis just seda, et mammograafilise sõeluuringu laiendamine noorematele naistele peaks toimuma riskipõhiselt.

Tulles tagasi riikliku personaalmeditsiini programmi juurde – mida saab selle reaalsete tulemustena veel välja tuua? Aastatel 2019–2023 on Tervise Arengu Instituudi juhtimisel viidud läbi 5 miljonit eurot maksnud projekt personaalmeditsiini IT-taristu loomiseks (13). Projekti eesmärk oli juba 2023. aastal rakendada rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste ennetav personaalmeditsiin ja farmakogeneetiline testimine täpsemaks ravimite valikuks. Praeguseks on nimetatud taristu seisnud kaks ja pool aastat teenusteta. Jääme lootma, et see kulukas taristu siiski käivitub. Praegu on Riigikogus menetlemisel geenivaramu tööd reguleeriv inimgeeniuuringute seaduse uus versioon. Mõneti arusaamatuna annavad Sotsiaalministeerium ja Tervise Arengu Instituut avalikkusele sõnumeid, et nimetatud „uus seadus loob aluse 21. sajandi personaalmeditsiinile“ (14). See seadus ei reguleeri tervishoidu ega tekita mitte ühtegi uut tervishoiuteenust. Tegelikult on 21. sajandi personaalmeditsiin Eesti tervishoiuasutustes väga paljude teenustena ja väga mitmel kujul juba kohal.

KIRJANDUS

1. Personaalmeditsiini juhtprojekti eeluuring 2015. Available from: <https://www.sm.ee/personaalmeditsiini-juhtprojekti-eeluuring>.
2. Ülevaade personaalmeditsiini mõiste arengust teaduskirjanduses. Personaalmeditsiini eeluuring. 2015. Available from: https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Personaalmeditsiin/personmed_moiste_arengud_5juuni2015.pdf.
3. Personaalmeditsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses. 2021. Available

- from: <https://www.etag.ee/wp-content/uploads/2021/07/Lõpparuanne.pdf>.
4. Padrik P, Tõnisson N. Rinnavähi personaalse preventtsiooni vajadus ja võimalused. *Eesti Arst* 2020;99:147–56.
 5. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2017/746 2017. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0746>.
 6. Padrik P, Puustusmaa M, Tõnisson N, et al. Implementation of risk-stratified breast cancer prevention with a polygenic risk score test in clinical practice. *Breast Cancer (Auckl)* 2023;17:11782234231205700.
 7. Tamm M, Padrik P, Ojamaa K, et al. Clinical implementation study of genetic risk-based breast cancer screening. *Clinical Breast Cancer*. 2025;10:S1526-8209(25)00248-4.
 8. Sampaio F, Padrik P, Kruuv-Käo K, Lutsar K, Tõnisson N, Feldman I. Cost-effectiveness of a polygenic risk score based breast cancer screening program in Estonia. Poster P18.018.A. European Society of Human Genetics Conference; Berlin 2024.
 9. Padrik P, Tõnisson N, Hovda T, et al. Guidance for the clinical use of the breast cancer polygenic risk scores. *Cancers* 2025;17:1056.
 10. Swisher EM, Rayes N, Bowen D, et al. Remotely delivered cancer genetic testing in the Making Genetic Testing Accessible (MAGENTA) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1547–55.
 11. 2025 EIT Innovation Awards 2025. Available from: <https://www.eit.europa.eu/news-events/news/2025-eit-innovation-awards-winners-announced>.
 12. Esserman LJ, Fiscalini AS, Naeim A, et al. Risk-based vs annual breast cancer screening: The WISDOM Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025.
 13. Personaalmeditiini IT-taristu on valmis 2023. Available from: <https://www.tai.ee/et/uudised/personaalmeditiini-it-taristu-valmis>.
 14. Uus seadus loob aluse 21. sajandi personaalmeditiiniile 2025. Available from: <https://www.tai.ee/et/uudised/uus-seadus-loob-aluse-21-sajandi-personaalmeditiiniile>.