

Geneetilisel riskil põhineva rinnavähi sõeluuringu kliiniline rakendusuring

Madli Tamm, Peeter Padrik, Kristiina Ojamaa, Anette Paas, Anni Lepland, Krista Kruuv-Käo, Liis Leitsalu, Siim Sõber, Laura Roht, Sander Pajusalu, Tiina Kahre, Anna Padrik, Jagnar Pindmaa, Kadri Luga, Ly Rootslane, Anne Ilves, Sulev Ulp, Kersti Kallak, Ave-Triin Tihamäe, Inna Feldman, Filipa Sampaio, Luís Costa, Gonçalo Nogueira-Costa, Tiina Österman, Magda Rosenmöller, Neeme Tõnisson

TAUST JA EESMÄRK

Rinnavähk on jätkuvalt kõige sagedasem vähivorm ja peamine kasvajatest tingitud surmapõhjus naiste seas. Praegune vanusepõhine mammograafiline sõeluuring alates vanusest 50 aastat on tõestanud oma efektiivsust rinnavähist tingitud suremuse vähendamises, kuid 29% rinnavähi juhtudest diagnoositakse noorematel naistel, kes jäävad sõeluuringutesse tüüpiliselt hõlmamata. Samas pole ühetaolise süsteemse sõeluuringu rakendamine kõikidele noorematele naistele otstarbekas, sest selline lähene-mine tooks kaasa madala riskiga naistele asjatud mammograafiad koos üle- ja valediagnostika probleemidega ning ebaotstarbekate tervishoiukuludega. Seetõttu on välja pakutud, et rinnavähi sõeluuringu algust ja sagedust määratlevate kriteeriumide (naissugu ja vanus) rakendamise kõrval on vaja lisaks personaalsemat riskipõhist lähenemist. Põhjused, miks personaliseeritud sõeluuringut ei ole seni laialdaselt rakendatud, hõlmavad praktilise ja igapäevases kliinilises töös rakendatava riskihindamise mudeli puudumist, kulutõhusa riskipõhise sõeluuringu korralduse mudeli puudumist ning ebaselgeid hoiakuid selle suhtes nii naiste kui ka tervishoiutöötajate seas.

Rinnavähk on olulise geneetilise riski komponendiga, mida saab personaliseeritud sõeluuringuks kasutada. Geneetiline risk omakorda

koosneb üksikgeenide haigusrisiki tõstvate, nn monogeensete patogeensete variantide (MPV) komponendist ja lisaks olulise komponendina ka paljude sagedaste geenivariantide koosmõjust – polügeensetest riskist. MPVd (näiteks geenides *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*) põhjustavad suure riskitõusu, kuid neid esineb populatsioonis suhteliselt harva (kuni 2%) ja nad on seotud 4–10% rinnavähi juhtudega. MPV-testimine toimub praegu perekondliku vähianamneesi näidustuste alusel ning on kliinilises kasutuses juba pikka aega.

Lisaks on igal isikul enda personaalne polügeenne risk, mis põhineb sadade kuni tuhandete ühenukleotiidsete variatsioonide (SNP) koosmõjul. Seda saab hinnata polügeense riskiskoori (PRS) tehnoloogiaga vastavate geenitestidega. Erinevalt MPVdest annab PRS nii kõrge kui ka madalama riski info, on mõõdukamate riskierisustega, aga riskide erinevused mõjutavad oluliselt suuremat hulka inimesi. PRSi kasutamine tervishoius on kogu maailmas uudne.

Rahvusvahelise uuringu „Be RIGHT with breast cancer risk management“ (BRIGHT) eesmärk oli hinnata geneetilisel riskil põhineva personaliseeritud rinnavähi sõeluuringu teenusemudeli toimivust reaalses tervishoiukeskkonnas Eestis, Rootsis ning Portugalis, keskendudes tervetele noorematele naistele, kes jäävad vanusevahe-

mikku 35–49 eluaastat ja keda standardsesse sõeluuringusse ei kaasata.

MEETODID

BRIGHT-uuringu Eesti haru testis innovaatilist rinnavähi geeniriskidel põhineva teenusemudeli kasutamist rinnavähi personaliseeritud sõeluuringuks naistel vanuses 35–49 aastat, s.t enne praeguse standardse sõeluuringu vanust. Teenuse riskihindamine koosnes PRS-testist kõigile naistele (AnteBC-test, OÜ Antegenes), perekondliku vähianamneesi küsimustikust, mille alusel määrati MPVde suhtes testimise vajadus koos sellele järgneva meditsiinigeneetiku konsultatsiooniga, ja vastava näidustuse korral MPV-testist Tartu Ülikooli Kliinikumis (Illumina TruSight 113 geeni päriliku vähi paneel).

PRS ei anna otsest binaarset vastust (positiivne/negatiivne või kõrge/madal risk), vaid paigutab isiku tema geneetilise eelsoodumuse alusel riskide normaaljaotusega skaalal kindlasse protsentiili, võimaldades hinnata tema suhtelist rinnavähiriski võrreldes sama populatsiooni keskmise riskiga. AnteBC PRS-test kombineerib 2803 rinnavähi riskiga seotud geenivariandi esinemise kogumõju, arvestades ka etnilist gruppi, andes lisaks PRSi väärtusele (z-skoor) ka patsiendi riski protsentiili ja suhtelise riski võrreldes sama populatsiooni ja sama vanuse keskmise riskiga ning ka 10 aasta absoluutrisiki hinnangu.

Uuringu alguseks puudusid rahvusvahelised ravijuhendid PRS-testimise tulemustel põhinevate kliiniliste soovitude jaoks. Seetõttu arutati uuringuks läbi varem AnteBC-testi valideerimist ja kliinilist kasutamist kirjeldavas teadusartiklis esitatud kliiniline käsitlus BRIGHT-uuringu Eesti erinevate erialade ekspertidest koosneva nõuandekoguga ning selle alusel täpsustati kliinilisi soovitusi rinnavähi esmaseks ja teiseks ennetuseks polügeense riski eri tasemetel korral.

PRSi kliiniliste soovitude aluseks on praegu personaalse riski võrdlus standardse sõeluuringu alguse (vanus 50) keskmise riskitasemega (Eestis 10 aasta absoluutne risk 1,51%). Keskmisele lähedase ja keskmisest madalama riski korral soovitati kasutada tavapärasel sõeluuringut alates vanusest 50 aastat. Kõrgenenud riski korral soovitati mammograafilist sõeluuringut 2aastase intervalliga vanuses, mil isiku personaalne riskitase ületab 50aastaste naiste keskmise riskitase; ning üheaastase intervalliga, kui risk ületab vastava taseme kahekordselt. Üle kolmekordse riskitase tõusu korral on kohane rakendada personaalselt kontrolluuringuteks täiendavalt magnetresonantstomograafiline uuring.

Juhuslikustatud uuringud on näidanud ka kõrgenenud riskiga naistel hormonaalse kemopreventsiooniga (tamoksifeen, aromataasi inhibiitorid) rinnavähi sageduse vähenemist, kuid see praktika pole Eestis juurdunud. AnteBC-test kasutab DNA kogumiseks põsekaape kitti, mida on võimalik kasutada ka kodutestimiseks.

MPV esinemisel rakendati personaliseeritud ennetust, lähtudes Tartu Ülikooli Kliinikumi ravijuhisest.

Naised kaasati teenusesse, testides selleks nelja eri kanalit: 1) digitaalne telemeditsiini kanal koos PRSi kodutestiga; 2) Tartu Ülikooli Kliinikumi rinnakabinet; 3) perearstipraksis (Rapla Pere-

arstikeskus); 4) apteegid (Apotheka). PRS-testi tulemuste ja nende interpretatsiooniks loodud juhiste alusel said kõik naised vastavalt riskitasemele koos testi vastusega Antegenesi digitaalselt otsusetoelt automatiseeritud personaalse ennetus- ja sõeluuringu plaani, mis sisaldas ka teavet modifitseerivate riskitegurite kohta ja kehateadlikkuse infot kasvaja võimalike sümptomite kohta. Uuritava soovi korral oli võimalik saada tervishoiutöötajatelt täiendav suuline nõustamine. PRSi kõrgenenud riski korral suunati naised digitaalse saatekirjaga sõeluuringuks elukohajärgsesse mammograafiakabinetti. Nii patsientidelt kui ka uuringus osalenud tervishoiutöötajatelt küsiti küsimustikega tagasisidet.

TULEMUSED

Uuringu Eesti harus kaasati 799 vabatahtlikku tervet naist vanuses 35–49 aastat, keskmise vanusega 40 aastat. PRS-testi alusel sai 469 (58,7%) naist soovitude alustada sõeluuringut praeguse standardi kohaselt vanuses 50 aastat. 330 (41,3%) uuritava polügeense riskitase aga ületas praeguse standardse sõeluuringu alguse keskmise riskitase enne vanust 50, neist 124 (15,5%) naisel kohe riskihindamise aastal. Kõik need naised said soovitude alustada sõeluuringut nooremas vanuses, kui praegune standard ette näeb. Uuring polnud lühikese ajaperioodi tõttu disainitud jälgima vähi avastamise määrasid, kuid kohesel esmasel mammograafial diagnoositi 124 naisest ühel *in situ* kartsinoom ja ühel prekantse-roos. Rakendatud personaliseeritud sõeluuringu tulemuste jälgimine jätkub.

PRS-testi raporti ja kirjaliku ennetusplaani järel soovis ja sai täiendava suulise nõustamise 90 (11,3%) naist, neist 63 (70,0%) risk oli kõrgenenud. Kohe riskipõhist sõeluuringut alustanud 124 naisest soovisid ja said täiendava suulise nõustamise 28 (22,6%).

Perekondliku vähianamneesi küsimustiku alusel meditsiinigeneetiku juurde suunatud naistest kinnitati 93%-l näidustus MPV-testiks. 90 MPV-testist diagnoositi neljal (4,4%) juhul MPV-leid (geenides *CHEK2*, *PMS2*, *BLM*, *MUTYH*) ning need naised alustasid personaliseeritud jälgimist.

Tagasiside põhjal ilmnes uuringsusse kaasatud naiste valdavalt suur rahulolu teenusega, sealjuures oli digitaalse telemeditsiini teenusemudeliga rahul 95,0% naistest. Naised hindasid saadud infot kasulikuks, olid võimalised toime tulema enda riskihinnanguga ning nad olid valmis saadud personaalseid soovitusi järgima. Naiste (99,6% vastanutest) arvates oli uuringus osalemine hea otsus.

Enamik küsimustikule vastanud tervishoiutöötajaid (88,9%) pidas geneetilise riski hindamist rinnavähi ennetuses oluliseks ning suurem osa neist (83,3%) kaaluks rinnavähi PRS-testimise kasutamist oma kliinilises praktikas. Peamise takistusena koheseks kasutuselevõtuks toodi välja rahvusvaheliste juhiste puudumine.

JÄRELDUSED

BRIGHT-uuring näitas, et polügeense ja monogeense riski hindamise kombineerimine koos telemeditsiiniga ja digitaalse otsusetoega personaliseeritud rinnavähi sõeluuringuks on vastuvõetav, teostatav ja rinnavähi kõrgenenud riskiga naiste määratlemisega kliiniliselt kasulik ning Eesti tervishoiusüsteem on selle rakendamiseks valmis. Uuring võimaldas varajase kaasamisega jõuda ka noorte kõrge riskiga naisteni ning näitas, et enamikul juhtudel on PRS-testi puhul piisav põhjalik kirjalik teave ja kliinilised soovitusel ilma kohustusliku eel- ja järelnõustamiseta. Telemeditsiini teenus ja kodune geeniproovi võtmine võimaldavad laiendada sõeluuringut, vähendada tervishoiusüsteemi koormust ning parandada ennetust ja varajast avastamist.

SÕNUMID KLIINILISSE PRAKTIKASSE

- Praegused vanusepõhised rinnavähi sõeluuringuprogrammid on ebapiisavad, jättes kõrge riskiga nooremad naised sõeluuringusse hõlmamata.
- Geneetilisel riskil põhinev rinnavähi sõeluuring, kasutades PRS- ja MPV-testimist, digitaalset otsustustuge personaliseeritud ennetusplaaniga ning erinevaid patsientide kaasamise kanaleid, sealjuures telemeditsiini kanalit koos geneetilise kodutestimisega, on reaalses tervishoiukeskkonnas teostatav ja patsientide poolt hästi vastuvõetav.
- PRS-testimine võimaldab tuvastada nooremaid naisi, kellel on kõrge risk rinnavähi tekkeks ja kes võiksid kasu saada varasemast sõeluuringust, potentsiaaliga vähendada rinnavähi tingitud suremust.
- Süsteemse, perekondliku vähi-anamneesi küsimustikul põhineva otsustusprotsessi rakendamine võimaldab tuvastada isikuid, kellel on praeguste ravijuhiste alusel näidustatud MPV-testimine.
- Telemeditsiin ja kodune DNA kogumine geenianalüüsiks

muudavad geneetilise riskihindamise kättesaadavamaks ning aitavad suurendada rahvastiku põhistes sõeluuringutes osalemise määra.

- Kasutatud teenusemudelil on potentsiaal täiustada rinnavähi sõeluuringuprogramme mitmekesiste kaasamiskanalite kasutamise, kõrge riskiga nooremate naiste varajase kaasamise ning telemeditsiini loomimise kaudu.

ORIGINALARTIKKEL:

Tamm M, Padrik P, Ojamaa K, et al. Clinical Implementation Study of Genetic Risk-Based Breast Cancer Screening. Clin Breast Cancer 2025. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2025.08.021>.

Kaksik-antikoagulantravi alustamise ajastamine transitoorse ajuisheemia ja isheemilise insuldi kerge vormiga haigetel

Transitoorse ajuisheemia (TIA) ja kerge vormiga isheemilise insuldi (KI) käsitlemisel on võtmeküsimuseks aju uue isheemilise ataki vältimine. Mittekardioemboolilise TIA ja KI korral on sel eesmärgil kasutusel ravi kahe antikoagulantravi – kaksik-antikoagulantravi. Tavaline kaksik-antikoagulantravi režiim on 100 mg aspiriini ja 75 mg klopidooreeli.

Lõuna-Korea 20 insuldikeskuse osavõtul korraldatud prospektiivses uuringus püüti selgitada optimaalne kaksik-antikoagulant-

ravi alustamise ajaaken, et vältida TIA ja KI tüsistuste – aju isheemilise ataki kordumise, müokardiinfarkti ja 90 päeva suremuse – riski.

Uuringusse kaasati 41 530 mittekardioemboolilise TIA ja KI-ga patsienti keskmises vanuses 66,3 aastat, 62% olid mehed. Kaksik-antikoagulantravi ordineeriti 60,5%-le patsientidest, ülejäänutele üks antikoagulant (monoteraapia rühm). Tüsistusi registreeriti 10,7%-l kaksik-antikoagulantravi ja 11,6%-l monoteraapia rühma patsientidest. Monoteraapia rühmaga võrreldes oli kaksik-antikoagulantravi patsientidel, kel ravi alustati 24 tunni jooksul sümptomite tekkest, oluliselt väiksem tüsistuste risk (HR 0,74). Oluliselt erinev ei

olnud tüsistuste risk kaksik-antikoagulantravi patsientidel, kel ravi alustati 24–72 tunni möödudes haigestumisest, kuid üle 72 tunni möödudes sümptomite tekkest oli kaksik-antikoagulantravi patsientidel monoteraapia rühmaga võrreldes suurem tüsistuste risk (HR 1,25).

Kaksik-antikoagulantravi soodsa toime ajaaken TIA ja KI tüsistuste riski vähendamiseks on uuringu andmeil alla 42 tunni alates TIA või KI sümptomite tekkest.

REFEREERITUD

Shin J, Lee K-J, Kim CK, et al. Timing of initiation and efficacy of dual antiplatelet therapy in minor stroke or high-risk TIA. Stroke 2026;57:673–83. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.053343. Epub 2026 Jan 2.

LÜHIDALT