

Rinnavähi polügeense riskiskoori kliinilise kasutamise juhend

Peeter Padrik, Neeme Tõnisson, Tone Hovda, Kristine Kleivi Sahlberg, Eivind Hovig, Luís Costa, Gonçalo Nogueira da Costa, Inna Feldman, Filipa Sampaio, Sander Pajusalu, Kristiina Ojamaa, Kersti Kallak, Ave-Triin Tihamäe, Laura Roht, Tiina Kahre, Anni Lepland, Siim Sõber, Krista Kruuv-Käo, Madli Tamm, D Gareth Evans; projektide AnteNOR ja BRIGHT uuringukonsortsiumid

SISSEJUHATUS

Polügeenseid riskiskoori (PRS) on teaduslikult ulatuslikult uuritud ning neid on hakatud rakendama tervishoius, eriti rinnavähi riskipõhises personaliseeritud ennetuses, kuid seni puudub rahvusvaheline konsensus nende kliinilise kasutamise näidustuste suhtes. Rinnavähi polügeense riskiskoori kliinilise kasutamise juhendisse on koondatud olemasolev teaduslik tõendusmaterjal PRSi kliinilise kasulikkuse kohta rinnavähiriski hindamisel, keskendudes praktilisele rakendamisele ning kirjeldades tervishoiuteenuseid, kus PRSi kasutamine on kliiniliselt põhjendatud. Juhendi on koostanud teaduskirjanduse analüüsi põhjal rinnavähi ja PRS-uuringutega tegelenud eksperdid. PRSi rakendamist personaliseeritud rinnavähi ennetuses ja sõeluuringus on uuritud ja kliiniliselt arendatud projektide AnteNOR ja BRIGHT raames.

TAUST

Rinnavähk on naiste seas juhtiv vähisurmade põhjus. Haigestumust ja suremust saab vähendada esmase (tervisekäitumise muutused ja vajaduse korral medikamentoosne või kirurgiline ennetus) ning teisese ennetuse kaudu. Mammograafilise sõeluuring vähendab rinnavähisurmast 20–30%, kuid Euroopa vanusepõhised programmid (hõlmavad enamasti naisi vanuses 50–69 aastat) ei arvesta individuaalse riski erinevusega, mistõttu jäävad hõlmamata

nooremad kõrgema riskiga naised ja samas alauuritud ka kõrgema riskiga naised vanemas eas. Riskipõhise ehk personaliseeritud sõeluuringu eesmärk on kohandada sõeluuringu algus, sagedus ja meetod individuaalse riskiprofiili järgi. Ligikaudu üks kolmandik rinnavähi riskist on seotud pärilikkusega, mistõttu rinnavähi geneetilise riski arvestamine on personaliseeritud sõeluuringu oluline komponent.

Praegu teadaolev ja analüüsitud rinnavähi geneetiline risk koosneb kahest komponendist: üksikgeenide haigusrisi tõstvatest muutustest, nn monogeensed patogeensed variandid (MPV), ja paljude sagedaste ühenukleotiidsete variantide kogumõjust, nn polügeensest riskist, mida saab hinnata polügeense riskiskoori (PRS) tehnoloogiaga. Kliiniliseks kasutuses tuleks ideaalis hinnata mõlema geenivariandi koosmõju.

MPVd geenides *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* on seotud oluliselt või mõõdukalt rinnavähi kõrgenenud riskiga, kuid on rahvastikus suhteliselt harvad (kandlus 1,7%-l inimestest). MPVd testitakse tervetel inimestel praegu peamiselt perekondliku vähianamneesi korral ning nende kandjatele rakendatakse personaliseeritud ennetus ja sõeluuring.

PRS hindab isiku tõenäosust haigestuda konkreetse haigusse, tuginedes genoomiüleste assotsiatsiooniuuringute käigus tuvastatud riskiga seotud ühenukleotiidsete

variantide kogumõjule. Rinnavähi PRS mõjutab rinnavähi riski mõõdukamalt kui kõrge riskiga MPVd, kuid samas mõjutavad riskierisused oluliselt suuremat hulka naisi, mistõttu on rinnavähi erinevaid riskitegureid analüüsivates uuringutes hinnatud PRSi kõige tugevamaks iseseisvaks rinnavähi riskiteguriks. Rinnavähi PRS ei ole otseselt seotud perekondliku vähianamneesiga.

Üks esimesi rinnavähi PRS-teste kliiniliseks kasutuseks on arendatud Eestis (2803 geenivarianti arvestav AnteBC-test, OÜ Antegenes). See rajaneb rahvusvahelistel ülegenoomsetel assotsiatsiooniuuringutel ning on valideeritud täiendavalt Eesti geenivaramu ja Ühendkuningriigi biopanga andmetega. Ühendkuningriigi andmeid kasutati ka testi kohandamiseks erineva etnilise taustaga naistele.

Nii MPV kui ka PRSi infot saab kasutada ka mittegeneetilisi riskitegureid lisavates kombineeritud riskihindamismudelites (näiteks CanRisk). AnteBC-testi korral sisestatakse CanRisk-mudelisse PRS-testi väärtus (z-skoor) ja konstantne alfa väärtus 0,437.

RINNAVÄHI PRS-TESTI KASUTUSNÄIDUSTUSED KLIINILISES PRAKTIKAS

Erinevate teadusuuringute analüüsi ja olemasolevate rinnavähi ennetus- ja sõeluuringuteenuste andmete põhjal saab rinnavähi PRSi kliinilise kasutamise näidustused jagada järgmisteks n-ö stsenaariumideks:

- 1) perekondliku rinnavähi anamneesiga tervete naiste käsitusluse perekondliku vähi kliinikutes, näiteks meditsiinigeneetikute poolt;
 - a) perekondliku rinnavähi anamneesiga naised, kelle MPV-test on negatiivne;
 - b) perekondliku rinnavähi anamneesiga naised, kelle MPV-test on positiivne, eeskätt mõõduka riskitõusuga geenides *ATM* ja *CHEK2*;
- 2) tervete naiste individuaalne personaliseeritud rinnavähi ennetus tervishoiuteenustena, näiteks rinnakliinikutes;
- 3) rinnavähi sõeluuringuprogrammid personaalsema ja täpsema sõeluuringu jaoks.

Kõikide nende stsenaariumite korral muudab PRS tõenduspõhiselt ennetusteenuste soovitusel aluseks olevaid rinnavähi riski hinnanguid. Kogunenud tõendusmaterjal näitab, et üksnes vanusel põhinev sõeluuring ei ole tõenäoliselt parim lahendus ning sõeluuringut tuleks pigem korraldada naiste individuaalse riski alusel. Selleks on olulised riskihindamise komponendid PRS, perekondlik vähianamnees, MPV suhtes testimine ning võimaluse korral ka kombineeritud riskihindamismudelite kasutamine. Riskipõhised lähenemised peavad arvestama ka etnilist tausta ning olemasoleva tõendusmaterjali kättesaadavust nii PRSi kui ka kombineeritud riskihindamise kontekstis.

PRS-I TULEMUSTEL PÕHINEVA PERSONALISEERITUD RINNAVÄHI ENNETUSE JA SÕELUURINGU KLIINILISTE SOOVITUSTE VÕIMALUSED

PRSi kasutamiseks tervishoiuteenustes on muu hulgas kirjeldatud ka polügeense riski kliinilise interpreteerimise alusprintsipi. Erinevalt MPV-testidest ei anna PRS binaarset (positiivne-negatiivne või kõrge-madal risk) vastust, vaid isiku polügeenset riski võrreldakse sama populatsiooni samas vanuses kesk-

mise riskiga ning testi vastusena antakse PRSi väärtus, suhteline risk ja absoluutrisk, aga ka isiku riskiprotsentiil normaaljaotuse kõveral. PRSi tulemustel põhinevate kliiniliste soovitusel rakendamine personaliseeritud rinnavähi ennetuses ja sõeluuringus tugineb kolmele peamisele põhimõttele.

1. Võrdlus tavapärase sõeluuringu alguse keskmise riskitasega, näiteks 50aastaste naiste keskmise riskiga. Standardse sõeluuringu alguse vanus on tinglik keskmisel riskil põhinev kokkulepe. Kui naise personaalne polügeenne risk ületab selle taseme nooremas vanuses, on võrdse kohtlemise printsiibi alusel näidustatud sõeluuringu alustamine vastavas nooremas vanuses.
2. Võrdlus nn mõõduka riskitõusuga MPV (geenides *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*) kandjate jaoks olemasolevate kliiniliste soovitusetega, mis on toodud erinevates ravijuhendites. Kui kõrgepolügeenne risk on samal tasemel nimetatud geenimuutuste riskiga, on kohane rakendada sama käsitlust kui monogeensete variantide korral.
3. Juba olemasolev rinnavähi erinevatel riskitasemetel põhinev käsitus eri riikide olemasolevates juhistes ja praktikas. Enamikul riikidel on juba olemas riskipõhise käsitluse juhised, mis aga ei sisalda veel polügeenset riski.

Näiteks Ühendkuningriigi National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kasutab perekondliku rinnavähi riskiga naiste käsitluses kindlaksmääratud riskikategooriate piirmäärasid. NICE juhised jaotavad riski kolme kategooriasse: üldpopulatsiooni risk, mõõdukas risk ja kõrge risk. Nii on NICE juhistes määratletud mõõdukas risk kui 1,5–2,7 korda keskmisest suurem ning kõrge risk enam kui 2,7 korda keskmisest suurem risk. Rinnavähi PRS jaotab naised vastavalt järgmiselt:

üldrahvastiku riski tähistab 1.–79. protsentiil; mõõdukat riskitõusu 80.–97. protsentiil; kõrget riski 98.–100. protsentiil. NICE juhised annavad ka soovitusel erinevas vanuses mõõduka ja kõrge riskiga naiste jälgimiseks, soovitudes suurenenud riskiga rühmades alustada iga-aastast mammograafilist sõeluuringut 40. eluaastast. Seega peaks PRSi alusel Ühendkuningriigi kontekstis 20% naisi alustama sõeluuringut vanuses 40, mitte 50 eluaastat, nagu on praegune standard.

RINNAVÄHI RISKIHINDAMISE VAHENDITE REGULATIIVNE STAATUS EUROOPA LIIDUS

Euroopa Liidus käsitletakse PRS-teste haiguse eelsoodumuse hindamiseks *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmetena ning nendele kohalduvad liidu *in vitro* meditsiiniseadmete määrus (IVDR) 2017/746. See tähendab, et PRS-testid peavad vastama kliinilise valiidsuse ja kasulikkuse, toimivuse, ohutuse, turuletulekule eelneva hindamise ning turustamisjärgse järelevalve rangetele nõuetele. Alternatiivina võib PRS-teste teha tervishoiuasutuses nn *in-house*-testidena (*laboratory developed tests*, LDT), kuid ka sel juhul kehtivad IVDRi alusel selged piirangud ja kvaliteedinõuded ning selliseid teste ei ole lubatud kasutada tööstuslikus mahus.

KOKKUVÕTE

Niisiis kujutab rinnavähi PRS-testi kasutuselevõtt endast olulist edasiminekut personaliseeritud meditsiinis. PRSi kaasamisega kliinilisse praktikasse saavad tervishoiuteenuse osutajad pakkuda täpsemaid riskihinnanguid, kohandatud ennetusstrateegiaid ning optimeeritud sõeluuringuprogramme, parandades seeläbi ka nende tulemusi.

ORIGINAALARTIKKEL:

Padrik P, Tõnisson N, Hovda T, et al. Guidance for the Clinical Use of the Breast Cancer Polygenic Risk Scores. *Cancers* 2025;17:1056. <https://doi.org/10.3390/cancers17071056>.