

MINNA KANKURI-TAMMILEHTO

LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, kliininen opettaja
TYKS, medisiininen toimialue,
kliininen genetiikka
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

PIA VIHINEN

dosentti, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja
TYKS, operatiivisen toiminnan ja syöpätautien toimialue,
syöpätautien klinikka
Läntinen Syöpäkeskus FICAN West

JOHANNA SCHLEUTKER

professori, FT, yligeneetikko
Turun yliopisto,
biolääketieteen laitos
TYKS, laboratoriotomialue,
genomiikka

Syövän perinnöllisyys

- Perinnöllinen syöpäalttius on tärkeää tunnistaa, koska geenivirheen kantajien syöpäriskiä voidaan pienentää.
- Suuren riskin geenivirheet tunnetaan varsin hyvin.
- Geenitietämys lisääntyy vauhdilla.
- Geenien läpiluenta uuden sukupolven massiivisella rinnakkaissekvensointiteknikalla mahdollistaa geenien tutkimisen nopeasti ja kustannustehokkaasti.
- Kasvaimesta saatavaa geenitietoa voidaan joskus hyödyntää potilaan hoidossa.

Joka kolmas ihminen sairastaa syövän elämänsä aikana (kuvio 1, kuvio 2), (liite 1, liite 2, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > SLL 14/2019). Noin 5–10 % syöivistä on perinnöllisiä. Tällöin syövän syynä on suuren riskin geenivirhe (1).

Syöpäalttiusoireyhtymiä, joihin liittyy huomattava riski sairastua tiettyihin syöpiin, tunnetaan yli 30 (1). Niihin liitettyjä geenejä tunnetaan toistasataa. Jos yksilöllä on perinnöllinen geenivirhe, se on syntymästä saakka kaikissa hänen soluissaan toisessa vastingeenissä eli alleelissa.

ennalta ehkäisyn mahdollisuudet tunnetaan varsin hyvin (taulukko 1).

Hoitavan lääkärin epäily perinnöllisestä syöpäalttiudesta voi syntyä potilaan kliinisen kuvan tai taudin histologian perusteella, kuten polyyp-pitaudeissa (viitteen 4 taulukko 1) tai perinnöllisessä munuaissyövässä (viitteen 4 taulukko 2). Lynchin oireyhtymää seulotaan tutkimalla paksusuoli- ja peräsuolikasvaimesta tiettyjen proteiinien esiintymistä. Sukupuun tarkasteleminen on yhä tärkeä tapa tunnistaa syöpäalttiusvuvut (taulukko 2).

Perinnöllisyysneuvonnan periaatteet

Arvioinnissa ovat tärkeitä luotettavat potilastiedot. Perinnöllisyyslääkäri tarkistaa sairauskertomuksista suvun syöpäsairauksien histologian ja sairastumisien, jos asianomainen sukulainen on antanut siihen luvan allekirjoituksellaan. Tilanteisiin, joissa epäillään perinnöllistä syöpäalttiutta, on luotu periaatteet, milloin geenitestausta harkitaan (taulukko 3) (6).

Suvun tutkimukset aloitetaan aina sairastuneesta. Perinnöllisyyslääkäri arvioi, keneltä voisi löytyä suvussa kulkeva geenivirhe. Diagnostista geenitutkimusta varten potilas antaa laskimoverinäytteensä, josta tutkitaan lymfosyyttien DNA:ta.

Jos suvussa ei ole elossa syövän sairastanutta, voidaan geenitutkimukseen pyytää menehtyneen henkilön tallessa olevasta leikkausnäytteestä tervekudosta patologian laitoksesta. Menettely edellyttää sukulaisen lupaa. Jos suvun geenivirhe saadaan selville, terveet sukulaiset voivat osallistua ennustavaan geenitutkimukseen. Sukulaiset, joilla suvun geenivirhettä ei ole, vapautuvat tehostetusta seurannasta. Heidän riskinsä sairastua syöpään on sama kuin keskivertoväestössä.

Tieto suvun geenivirheestä kuuluu riskissä oleville sukulaisille.

Knudsonin teorian mukaan syöpä voi ilmaantua, jos myös toiseen alleeliin tulee somaattinen muutos elämän aikana ja kyseessä on solun toiminnan kannalta merkityksellinen geeni (2). Syöpäalttiusgeeni on yleensä kasvaimia ehkäisevä kasvunrajoitegeeni. Vain osa perinnöllisen geenivirheen kantajista sairastuu, mutta kantajien syöpäriski on moninkertainen keskivertoväestöön verrattuna.

Alttiussukujen tunnistaminen

Suuren riskin alttiussukujen geenivirheet ovat väestössä harvinaisia. Tavallisempia ovat keskisuuren riskin ja vielä tavallisempia pienen riskin virheet, ja usean tällaisen virheen yhdistelmä voi johtaa yksilön suureen elämänaikaiseen syöpäriskiin (3–5).

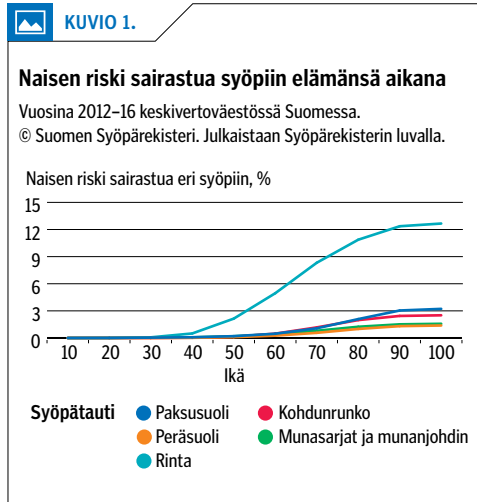
Perinnöllisyys selvittelyissä pyritään löytämään yksilöllä ja suvussa esiintyvä suuren riskin geenivirhe, sillä niihin liittyvät syöpäriskit ja

LIITEINEISTO
verkossa
laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 14/2019

KIRJALLISUUTTA

- 1 Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23:6445–70.
- 2 Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:820–3.
- 3 Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143–53.
- 4 Kankuri-Tammilehto M, Schleutker J. Geneettinen alttius syövälle. *Duodecim* 2017;133:1773–81.
- 5 Määttä K, Rantaperö T, Lindström A ym. Whole-exome sequencing of Finnish hereditary breast cancer families. *Eur J Hum Genet* 2016;25:85–93.
- 6 American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397–406.
- 7 Kääriäinen H. Miten lääkäri kertoo potilaalleen geenitutkimuksesta? *Suom Lääkäril* 2011;66:43–7.
- 8 Eerola H, Aittomäki K, Nevanlinna H. Perinnöllinen alttius rintasyöpään. *Suom Lääkäril* 2002;57:4695–700.
- 9 Rebbeck TR, Mitra N, Wan F ym. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313:1347–61.
- 10 Aktan-Collan K, Mecklin JP, Järvinen H ym. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000;89:44–50.
- 11 Powis Z, Espenschied CR, LaDuca H ym. Clinical germline diagnostic exome sequencing for hereditary cancer: Findings within novel candidate genes are prevalent. *Cancer Genet* 2018 Aug; 224-225:12–20. doi: 10.1016/j.cancergen.2018.04.002. Epub 2018 Apr 6.
- 12 Furukawa Y. Implementation of genomic medicine for gastrointestinal tumors. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2:246–52.
- 13 Forbes Shepherd R, Lewis A, Keogh LA ym. A systematic review of how young people live with inherited disease: What can we learn for Li-Fraumeni Syndrome? *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018;7:525–45.
- 14 Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML ym. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. *Am J Hum Genet* 1992;51:344–56.
- 15 Shirts BH, Casadei S, Jacobson AL ym. Improving performance of multigene panels for genomic analysis of cancer predisposition. *Genet Med* 2016;18:974–81.

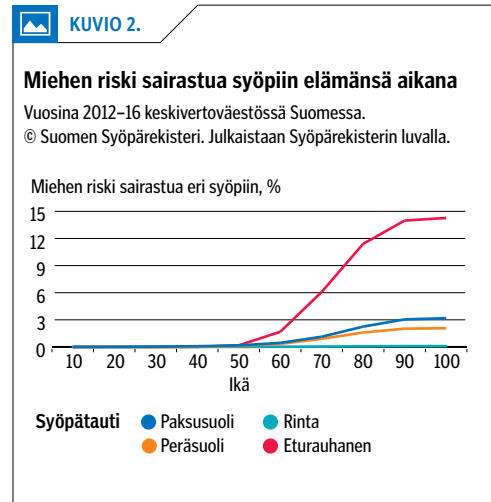


Geenitestin tulos antaa tietoa sukulaisten syöpäriskistä. Tieto suvun geenivirheestä kuuluu riskissä oleville sukulaisille, koska näissä suvuissa ennustetta voidaan parantaa. Perinnöllisyyslääkäri informoi neuvottavaa, miten kertoa sukulaisille suvun geenivirheestä. Terveiden sukulaisten tutkiminen järjestetään perinnöllisyysyksikössä (7).

Perinnöllisyyslääkärillä on mahdollisuus antaa laboratoriolle luotettavaa tietoa suvun geenivirheestä ja järjestää laboratorioon sen sukulaisten DNA-näytettä, jolta geenivirhe alun perin löytyi. Vertailunäyte, positiivinen kontrolli, on tärkeä luotettavan tutkimustuloksen saamiseksi.

Ennen geenitutkimusta henkilön tulee saada tietää, mitä voidaan tutkia ja millaisia tuloksia voi löytyä. Tutkimuksen jälkeen neuvottavan tulee aina saada tulkinta geenituloksen merkityksestä (8). Saman tautigeenin eri virheet esimerkiksi *CHEK2*-geenissä voivat aiheuttaa toisistaan poikkeavia vaikutuksia syöpäriskiin ja ennusteeseen eri suvuissa (9). Perinnöllisyyslääkäri arvioi tuloksen merkityksen kussakin suvussa erikseen.

Osallistumista ennustavaan geenitutkimukseen on tutkittu suomalaisissa Lynchin oireyhtymän -suvuissa. Sukujen jäsenistä n. 80 % osallistui perinnöllisyysneuvontaan ja heistä n. 95 % ennustavaan geenitutkimukseen (10). Osallistumishalukkuuden syitä syöpäalttiusuvuissa ovat syövän toteamismahdollisuudet seurannassa sekä parantuneet hoitomahdollisuudet ja ennusteet.



Geenitestauksen vaikutus diagnostiikkaan

Massiivinen rinnakkaissekvensointi on aiheuttanut suuren muutoksen diagnostiikassa, koska se mahdollistaa jopa tuhansien geenien samanaikaisen tutkimisen. Eksomin sekvensoinnissa tutkitaan vain genomien koodaavia alueita (n. 2 % koko genomista). Koko genomien sekvensoinnissa tutkitaan sen sijaan myös ei-koodaavat genomialueet (geenien intronit ja geenien väliset alueet) eli koko DNA:n 3 miljardin emäksen sekvenssi.

Perinnöllisen syövän tutkimuksessa käytetään yleensä kohdennettua paneelitutkimusta, jossa analysoidaan tiettyihin syöpiin liitetty geenijoukko. Tavallinen paneelikoko on kymmeniä genejä, mutta tutkittavien geenien määrä voi olla tätä pienempi tai isompi suvun syöpätapauksista riippuen. Tulokset saadaan n. 4 viikossa. Paneelien geenisisältöä päivitetään laboratorioissa säännöllisesti.

Sekvensointitutkimukset ovat tarkentaneet perinnöllisten syöpien diagnooseja. Valtaosa perinnöllisistä mutaatioista sijaitsee eksomissa. Koko genomien sekvensointia käytetään lähinnä tieteellisessä tutkimustyössä, mutta todennäköisesti lähitulevaisuudessa rutiinidiagnostiikassa (11,12).

Joissakin laboratorioissa tilaajalääkäri voi vaikuttaa siihen, mitkä paneelin geneistä analysoidaan. Osa potilaista ei halua tietää kantavansa Li-Fraumenin oireyhtymän perinnöllistä *p53*-geenivirhettä, koska siihen liittyy suuri sairastumisriski eri syöpiin (13,14).

- 16 Richards S, Aziz N, Bale S ym. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
- 17 Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Narod SA. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:1315–26.
- 18 Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P. Conflicting interpretation of genetic variants and cancer risk by commercial laboratories as assessed by the prospective registry of multiplex testing. *J Clin Oncol* 2016;34:4071–8.
- 19 Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
- 20 Puistola U. Munasarjasyöpä. *Suom Lääkäril* 2018;16:994–8.
- 21 Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ ym. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3817–25.
- 22 Li MM, Datto M, Duncavage EJ ym. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4–23.
- 23 Robson ME, Bradbury AR, Arun B ym. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660–7.
- 24 Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierion solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
- 25 Sozzi G, Conte D, Mariani L ym. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:4675–8.
- 26 Diehl F, Schmidt K, Choti MA ym. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14:985–90.
- 27 Cabanero M, Tsao MS. Circulating tumour DNA in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2018;25(Suppl 1):S38–44.
- 28 Suomen Rintasyöpäryhmä: Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2018:71–4.
- 29 Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:17–22.
- 30 Aittomäki K, Kääriäinen H, Mecklin J-P ym. Perinnöllinen rintasyöpäalttius. Kirjassa: Syöpätaudit. *Duodecim* 2013.

TAULUKKO 1.

Keinoja parantaa perinnöllisen geenivirheen kantajien ennustetta

Seurannan tavoitteena on parantaa syövän varhaisstoaamista Syövän ilmaantumista voidaan estää poistamalla seurannassa todettuja esiasteita

Lynchin oireyhtymässä suoliston adenoomien poisto, ennen kuin ne muuttuvat suolistosyöviksi

Syövän ilmaantumista voidaan estää kirurgisin toimenpitein

Munasarja- ja rintasyövän riskiä voidaan pienentää huomattavasti munasarjojen ja munanjohdinten poistolla

Joskus geenitieto voi ohjata lääkehoidon valintaa

TAULUKKO 2.

Syöpäalttuisoireyhtymään viittaavat tekijät

Usean lähisukulaisen sairastuminen oireyhtymän kasvaimiin Sukulainen sairastunut oireyhtymän kasvaimen epätavallisen nuorena

Sukulaisella kaksi oireyhtymän tautikirjon mukaista kasvainta, esimerkiksi

paksusuolisyyöpä ja kohtusyöpä

rintasyöpä ja munasarjasyöpä

Tyypillinen histologialöydös tai kliininen kuva

Osa ihmisen perimän harvinaisista variantteista on sairautta aiheuttavaa (patogeenistä), osa normaalia vaihtelua. Tutkimustekniikoiden kehittyä nykyään todetaan aiempaa enemmän VUS (variant of uncertain significance) -muutoksia. Ne ovat variantteja, joista ei tiedetä, ovatko ne harmittomia vai selittävätkö ne potilaan syöpäalttiuden. Ennusteohjelmien avulla voidaan arvioida variantin kykyä aiheuttaa sairautta (in silico -analyysi) (15,16). Sisä-tietokannasta voi tarkistaa variantin yleisyyden väestössä.

Sairaudelle altistavat geenivirheet ovat harvinaisia. Muutoskohdan sijainti geenissä ja geenin valmistamassa proteiinissa antaa lisätietoa. Rintasyöpäalttiuteen liitettyssä *ATM*-geenissä VUS-muutokset ovat tavallisia, *BRCA*-geeneissä harvinaisia (17). Tietoa geenimuutoksiin liitetystä kliinisestä merkityksestä tarkastellaan rekistereistä (esim. ENIGMA Consortium, InSiGHT ja ClinVar) (18).

Laboratoriot ja klinikot tekevät yhteistyötä tulosten tulkinassa. Epäselvien varianttien luonteen selvittämiseksi perinnöllisyyslääkäri voi

järjestää lisätutkimuksia suvussa (ns. segregatioanalyysi) (16). Saman variantin toteaminen usealta syöpään sairastuneelta sukulaiselta vahvistaisi käsitystä, että variantti selittää suvun tapaukset.

Tekniikoiden kehittyessä voidaan tutkia VUS-muutoksen mahdollisesti aiheuttamaa toiminnallista muutosta DNA:sta transkription kautta syntyvään RNA-rakenteeseen. Toiminnallisella muutoksella olisi merkitystä syntyvän proteiinin laatuun. Jos variantin merkitys jää avoimeksi, perinnöllisyyslääkäri ja laboratorioasiantuntijat voivat luokitella muutoksen uudelleen muutaman vuoden kuluttua.

Paneelien lisääntynyt käyttö potilastyössä tuo lisää tietoa kansainväliseen kirjallisuuteen eri varianttien merkityksestä. VUS-muutosten määrä tulee siksi lähivuosien jälkeen vähenevään (15). On tärkeää, että neuvonnassa annetaan luotettavaa tietoa geenituloksesta. VUS-muutoksia ei käytetä profylaktisen kirurgian perusteena tai sukulaisten syöpärisikin selvittämisessä.

Milloin geenejä tutkitaan kasvainnäytteestä?

Syöpäpotilaan hoidon arvioinnissa käytetään kasvaimesta tehtävää geeniprofilointia, jonka avulla voidaan löytää tautiin sopivat täsmälääkkeet. Hoitotavasta käytetään nimeä yksilöllistetty lääketiede. Tällöin geenitestin tarkoituksena on joko löytää geenivirhe, joka mahdollistaa täsmälääkkeen käytön, tai todeta, ettei sellaista geenivirhettä ole, joka estäisi lääkkeen käytön (19,20). Yli 20 täsmälääkkeen käyttöön liittyy geenitestaus ennen hoidon aloitusta (viitteen 19 taulukko 1).

Eri kudoksista alkunsa saaneissa kasvaimissa voidaan todeta samanlaisia geneettisiä muutoksia (19). Histologisella kudostyyppillä on tähän asti ollut keskeinen merkitys lääkehoidon valinnassa. Lähitulevaisuudessa lääkehoito saatetaan kuitenkin yhä useammin valita potilaan syövässä todetun geneettisen muutoksen perusteella (21).

Yhdessä kasvaimessa saatetaan todeta valtava joukko erilaisia geenivirheitä (22). Monet kasvainten geenivirheistä esiintyvät vain somaattisina muutoksina kasvaimissa. Niissä on harvoin sellaisia geenivirheitä, joista olisi syytä selvittää jatkotutkimuksella, löytyykö muutos myös verinäytteestä valkosolujen DNA:sta. Tämä viittaisi perinnölliseen syöpäalttiuteen.

- 31 Daly M, Pilarski R, Berry M ym. NCCN Guidelines Insights, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:9–20.
- 32 Roberts M, Jackson S, Susswein L ym. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. Genet Med 2018;20:1167–74.
- 33 Li X, You R, Wang X ym. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. Clin Cancer Res 2016;22:3971–81.
- 34 Jung N, Domchek S, Stadler Z ym. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:581–8.
- 35 Auranen A. Perinnöllisen syöpäalttiuden tunnistamisella on merkitystä myös gynekologisten syöpien ehkäisyssä. Duodecim 2018;134:1262–4.
- 36 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K ym. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013;62:812–23.
- 37 Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K ym. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. J Clin Oncol 2009;27:4793–7.
- 38 Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. Duodecim 2016;132:233–40.
- 39 Park JG, Yang HK, Kim WH ym. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1781–2.
- 40 Welinsky S, Lucas AL. Familial Pancreatic Cancer and the future of directed screening. Gut Liver 2017;11:761–70.
- 41 Siiskonen H, Harvima I. Melanooman riskitekijät. Suom Lääkäril 2017;24:1563–9.
- 42 Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM ym. Melanoma Genetics Consortium. Geographical Variation in the Penetrance of CDKN2A Mutations for Melanoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:894–903.
- 43 Kallionpää RA, Uusitalo E, Peltonen S, Peltonen J. Neurofibromatoosi 1:n suuri syöpäalttius edellyttää valpasta seuranta Duodecim 2017;133:1877–84.
- 44 Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK ym. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. J Clin Oncol 2018;36:414–24.

TAULUKKO 3.

Geenitutkimuksen kriteerit

Jos tilanteeseen sopiva geenitutkimus on olemassa, henkilö päättää neuvonnan perusteella, haluaako hän osallistua siihen. American Society of Clinical Oncology (ASCO) on antanut ohjeet (6), milloin syöpäsukujen geenitestausta tulisi harkita.

Seuraavien kolmen ehdon tulisi täytyä:
Henkilöllä epäillään perinnöllistä syöpää
Geenituloksen merkitys on riittävän hyvin tulkittavissa
Geenitutkimuksesta on jokin seuraavista hyödyistä

- Tarkentaa diagnoosia
- Ohjaa oikeanlaisen seurantaan
- Antaa tietoa, hyötykö henkilö syöpäriskiä pienentävistä toimenpiteistä

Näissä selvityksissä syöpätautilääkärit ja perinnöllisyyslääkärit tekevät yhteistyötä (23). Geeniprofilointitutkimukset kasvaimista yleistyvät vastaisuudessa.

Viellä elegantimpi syövän merkkiaine saadaan tutkimalla verenkierron solunulkoista DNA:ta (cfDNA) ja siitä nimenomaan kasvaimesta peräisin olevaa DNA:ta (ctDNA). Menetelmästä käytetään nimeä nestebiopsia (24). Syöpäpotilailla veren cfDNA-pitoisuus on tyypillisesti suurentunut (25,26). Nestebiopsian käytöstä on näyttöä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (27). Verinäytteen ctDNA:sta tehtävä EGFR-mutaatiotutkimus on vähemmän kajoava menetelmä kuin biopsia keuhkokudoksesta. ctDNA:ta voidaan käyttää myös kasvaimen hoitoresistenssin arvioinnissa ja hoidon jälkeisen jäännöstaudin arvioinnissa (24).

Joissakin syöpäsairauksissa geenien tutkimus on ollut vakiintunut osa hoidon suunnittelua jo pitkään. Tutkimuksista saadaan lisää tietoa, miten kasvaimen geeniprofilointia ja nestebiopsiaa tulisi käyttää kliinisessä työssä.

Perinnölliset alttiudet Rintasyöpä

Uudet lähetekriteerit perinnöllisyyslääketieteellisiin selvittelyihin perinnöllistä rinta- tai munasarjasyöpää epäiltäessä esitetään taulukossa (taulukko 4) (28). BRCA-virheen altistama elämänaikainen rintasyöpäriski on 50–70 %. BRCA1 ja 2 liittyvät suuren riskin rintasyöpäalttiuteen useammin kuin muut tunnetut alttiuseenit (29). Kaikkia alttiuseenejä ei vielä tunneta. Suuren riskin perinnöllisyyden syistä arvi-

TAULUKKO 4.

Lähetekriteerit perinnöllisyyslääketieteellisiin selvittelyihin

Periytyvän alttiuden arviointi, kun suvussa on rinta- ja munasarjasyöpää (28).

Lähte voidaan tehdä ainakin seuraavissa tapauksissa (Suomen Rintasyöpäryhmä, 2018)

Vähintään kolme tapausta 1. tai 2. asteen sukulaisilla, joista ainakin yksi < 50-vuotiaana

Kaksi rintasyöpää 1. tai 2. asteen sukulaisilla, molemmat < 50-vuotiaana

Vähintään kaksi munasarjasyöpää 1. tai 2. asteen sukulaisella Rintasyöpä < 40-vuotiaana

Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla

Rintasyöpä miehellä

Bilateraalinen rintasyöpä < 50-vuotiaana

Kolmoisnegatiivinen tai medullaarinen rintasyöpä < 60-vuotiaalla naisella

Rinta- ja munasarjasyövän lisäksi muita syöpiä erityisen nuorena

Terveitä miessukulaisia ei huomioida (esim. isän sisko on 1. asteen sukulainen)

1. asteen sukulaisia ovat vanhemmat, sisarukset ja lapset

2. asteen sukulaisia ovat isovanhemmat, tädit, sedät, enot ja lastenlapset

Potilas itse lasketaan mukaan suvun syöpätapauksiin

Kriteereitä päivitetään säännöllisesti. Ne voi tarkistaa Rintasyöpäryhmän diagnostiikka- ja hoitosuosituksista.

oiden mukaan puolet on täysin tuntemattomia huolimatta kansainvälisestä aktiivisesta tutkimuksesta.

Perinnöllisyyslääkäriin tekemä suvun riskiarvio perustuu integroituun tietoon sukupuusta ja geenitituloksesta (30). Jos geenivirhe löydytty, nainen saa lähteen erikoislääkärille seurantaan. Jos geenitulos on normaali ja kyseessä on suuren riskin suku, syövän sairastaneen potilaan lähisuvun naisten seuranta järjestetään avosektorilla (28).

Osa paneeleista tutkii myös keskisuuren riskin geenejä, kuten CHEK2, PALB2 ja ATM (taulukko 5) (31), joiden virheeseen liittyvä syöpäriski on 20–39 %. Näistä geeneistä tunnetaan myös muutama suuren riskin geenivirhe. Äskettäin on todettu kahteen Lynch-geeniin (MSH6 ja PMS2) liittyvän keskisuuruutta (30–35 %) rintasyöpäalttiutta (32). Kansallisesti ja kansainvälisesti käydään keskustelua siitä, miten seuranta tulisi järjestää, kun todetaan keskisuuren riskin geenivirhe.



TAULUKKO 5.

Rintasyövän esiintyvyys eri syöpäalittuisoireyhtymissä (31)

	Periytyvä rinta- ja munasarjasyöpäalittius	<i>PALB2</i> -geeni- virheestä johtuva rintasyöpäalittius	<i>CHEK2</i> c.1100delC- alttius	Lynchin oireyhtymä, HNPCC	Peutz-Jeghersin polypoosi	Li-Fraumenin oireyhtymä	Cowdenin oireyhtymä	Perinnöllinen mahasyöpä- oireyhtymä
Tyypillinen sairastumisikä rintasyöpään	45–55 v	60 v	55 v	50 v	40–60 v	30 ikävuoteen mennessä 50 %	40–45 v	70 ikävuoteen mennessä 40 %
Tyypilliset kasvaimet rintasyövän lisäksi	Rinta- tai munasarjasyöpä	Haimasyöpä	Bilateraalinen rintasyöpä, suolistosyöpä	Suolistosyöpä, kohtu-, munasarjasyöpä	GI-kanavan syöpä, gynekologinen syöpä, kivessyöpä, limakalvon pigmentaatio	Aivokasvain, sarkooma, leukemia	Ihon benignit kasvaimet, kilpirauhasen syöpä, kohtusyöpä, suoliston polyyppeja, munuaissyöpä	Diffuusi mahasyöpä, lobulaarinen rintasyöpä
Elinikäinen rintasyöpäriski	50–70 %	40 %	20–40 %	10 %; MSH6 ja PMS2 30–35 %	35–55 %	60–90 %	85 %	40 %
Kasvain- alttiusgeeni	<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>PALB2</i> c.1592delT	<i>CHEK2</i> c.1100delC	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	<i>STK11</i>	<i>p53</i>	<i>PTEN</i>	<i>CDHI</i>

45 Nicolosi P, Ledet E, Yang S ym. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 2019; Feb 7. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6760

46 Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF ym. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443–53.

Syöpäriskiä vähentävä kirurgia terveillä *BRCA*-virhettä kantavilla naisilla on osoitettu hyödylliseksi (33). Valtaosa osallistuu munasarjojen ja munanjohdinten poistoon keski-ikässä, mikä vähentää myös rintasyöpäriskiä (33). Osa heistä osallistuu myös rintojen ihoa säästävään poistoon, jolloin plastiikkakirurgi tekee rinnan rekonstruktion (33). Toimenpiteiden jälkeen tehostettua seurantaa ei tarvita (28).

Munasarjasyöpä

BRCA-virheeseen liittyy 10–40 %:n elämänikäinen munasarjasyöpäriski. Munasarjojen ja munanjohdinten poiston jälkeen jää pieni peritoneaalikarsinosisiriski (33). *BRCA*-munasarjasyöväät ovat tyypillisesti munanjohdinalkuisia. Tutkimuksissa selvitetään, voisiko *BRCA*-kanta-jalta ensin poistaa munanjohditimet ja myöhemmin vaihdevuosi-ikässä munasarjat. Toistaiseksi ei tiedetä, saadaanko tästä hyvä ennusteellinen hyöty.

RAD51C- ja *RAD51D*-virheisiin liittyy merkittävästi suurentunut munasarjasyöpäriski (34), ja kirjallisuudessa on ehdotettu, että virhettä kantaville naisille tehtäisiin profylaktinen munasarjojen poisto. *BRIP1*-geeni on liitetty yhä useammin munasarjasyöpäriskiin (34).

Lynch-geenivirhettä kantavilla naisilla on mahdollisuus keski-ikässä profylaktiseen kohtunpoistoon kohtusyöpäriskin (n. 50 %) vuoksi. Munasarjasyöpäriskin (n. 10 %) vuoksi samalla poistetaan munasarjat (35).

Suolistosyöpä

Lynchin oireyhtymä tunnustetaan huonosti ns. Amsterdamin kriteereillä, joissa tarkastellaan etenkin suolisto- ja kohtusyöpiä kahdessa sukupolvessa. Eurooppalainen asiantuntijaryhmä on siksi antanut uuden suosituksen: alle 70-vuotiaille suolistosyöpäpotilaille tehdään kasvaimesta seulonta riippumatta sukutilanteesta (36). Negatiivinen Lynch-proteiinin värjäystulos patologin tekemässä kasvaimen immunohistokemiallisessa tutkimuksessa antaa viitteen epäilyttävästä geenivirheestä ja aiheen jatkotutkimuksiin. Adenoomien poisto paksusuolen tähystysseurannassa kahden vuoden välein on hyvin tuloksellista Lynchin oireyhtymässä, sillä suolistosyöpäkuolleisuus pienenee verrokiryhmän tasolle (37).

POLE- tai *POLD1*-virhe voi selittää suolistosyöpäalittuutta suvuissa, joissa ei ole kyse Lynchin oireyhtymästä (38). Suolistosyövän paneelit sisältävät myös polyypitautien alttiusgeenejä, mutta



TAULUKKO 6.

Haimasyövän esiintyvyys eri oireyhtymissä (40)

Keskivertoväestössä haimasyöpäriski Suomessa on alle 2 %.

	Perinnöllinen haimasyöpä-oireyhtymä	<i>BRCA2</i> -geeni- virheestä johtuva rintasyöpäalittius	<i>PALB2</i> -geeni- virheestä johtuva rintasyöpäalittius	Lynchin oireyhtymä, HNPCC, periytyvä ei-polypoottinen paksusuolisyöpä	Peutz-Jeghersin polypoosi	Perinnöllinen dysplastinen luomi-oireyhty- mä (FAMMM)	Perinnöllinen krooninen haimatulehdus (lapsena alkava)
Tyypillinen sairastumis- ikä oireyhtymään liittyvään haimasyöpään	Myöhäinen ikä	60 v	67 v	60 v	40–50 v	Yli 45 v, vaihteleva	50 v jälkeen
Tyypilliset oireyhtymän muut kasvaimet	–	Rintasyöpä, munasarjasyöpä	Rintasyöpä	Paksu- ja peräsuolisyöpä, kohdun runko-osan syöpä, mahasyöpä, munasarjasyöpä	Paksu- ja peräsuolisyöpä, muu GI-kanavan syöpä, rintasyöpä, gynekologinen syöpä, kivessyöpä	Melanooma, atyyppiset melanosyytti- luomet	–
Elinikäinen haima- syöpäriski	Suuri	3 %	Suurentunut	4 %	30 %	Pieni – 17 % (vaihteleva Euroopassa)	20–40 % (tupakoitsijoilla suurempi riski)
Alttiusgeeni	Tuntematon	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	<i>STK11</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>PRSS1, SPINK1</i>

usein kliininen kuva on herättänyt kirurgin epäilyn polyypitaudista (viitteen 4 taulukko 1), erityisesti kun polyyppeja on esiintynyt 10–20 ja niillä on tietyn tyyppinen histologia.

Mahasyöpä

Jos suvussa on diffuusua mahasyöpää, selvitetään, onko suvussa muita sairastuneita. Lähetekriteerit täyttyvät, jos keskenään ensimmäisen ja toisen asteen sukulaisilla on kolme mahasyöpätapausta (39). Jos sairastuneita on kaksi, tulisi toisen olla sairastunut alle 50-vuotiaana. Yksi tapaus alle 35-vuotiaana riittää läheteeseen.

Vallitsevasti periytyvän diffuusin mahasyövän syynä on yli kolmasosassa tapauksia *CDH1*-virhe. Se johtaa ilman profylaktista kirurgiaa n. 70 %:n elinaikaiseen mahasyövän riskiin. *CDH1*-virheestä johtuvan mahasyövän tuloksetlinen seuranta on mahdotonta, koska tauti usein kasvaa linitis plastica -tyyppisesti mahan limakalvon alla. Siksi profylaktinen totaali gastrektomia ajoitetaan usein ennen 30:tä ikävuotta. Optimaalista leikkausikää ei tiedetä (39).

Intestinaalisen mahasyövän syynä ovat usein ulkoiset tekijät, kuten helicobakteeri-infektio, mutta sitä voi esiintyä esimerkiksi Lynchin oireyhtymässä.

Haimasyöpä

Haimasyöpäalittius esiintyy useissa oireyhtymissä (taulukko 6) (40). Jos lähisuvussa on ollut vähintään kaksi haimasyöpää eikä muita syöpiä esiinny, voi kyseessä olla perinnöllinen haimasyöpäoireyhtymä. Sen alttiusgeeniä ei tunneta. Pelkkä magneettikuvantaminen ei ole hyvä menetelmä haimasyövän toteamiseen varhaisessa vaiheessa. Siksi on tutkittu endoskooppisen kaikukuvantamisen käyttöä osana riskissä olevien sukulaisten seuranta.

Melanooma

Jos lähisuvussa on ollut kolme melanooma-tapausta tai samalla henkilöllä kolme tapausta, on aiheellista käynnistää perinnöllisyysseelvitteily. Merkittävin melanooma-alttiuteen liitetty geeni on *CDKN2A* (taulukko 6), jonka aiheuttama melanoomariski (n. 50 %) ja haimasyöpäriski vaihtelevat Euroopan eri osissa (40,41). Harvinaisempi alttiusgeeni on *CDK4*, eikä kaikkia alttiusgenejä vielä tunneta.

Perinnöllinen melanooma on hyvin harvinaisen Suomessa. Pohjoismaissa altistuminen aurinkolle on vähäisempää kuin muualla Euroopassa, mikä selittää vähäisemmän melanooma-alttiuden (42). Melanoomalle alttiissa suvuissa on järjestetty säännöllinen seuranta ihotautilääkärin ohjauksessa.

SIDONNAISUUDET

Minna Kankuri-Tammilehto:
Luentopalkkiot
(Turun lääketiedepäivät).
Pia Vihinen: Advisory board
(MSD, Novartis, BMS), luentopalkkiot
(Roche, BMS, Novartis),
korvauskäsikirjoituksen
valmistelusta (BMS), lisenssitulot ja
tekijänpalkkiot (Syöpätaudit-kirja,
Lääkäriin käsikirja), kongressi-
matkakulut (Amge, Novartis, MSD,
Sanofi, Pierre-Fabre).
Johanna Schleutker:
Luentopalkkio (Astellas Pharma).

Munuaissyöpä

Perinnölliseen munuaissyöpään viittaavat sairastuminen epätavallisen nuorena, tietäntyyppiin histologia ja molemminpuolinen munuaissyöpä (viitteen 4 taulukko 2). Seurantasuosituksiin kuuluu munuaisten säännöllinen kuvantaminen. Muu seuranta riippuu oireyhtymään liittyvistä muista riskeistä.

Sarkooma

Erittäin harvinainen Li–Fraumenin oireyhtymä altistaa eri syöville, mutta näiden potilaiden suvuissa on tyypillisesti henkilöitä, jotka on hoidettu sarkooman, akuutin leukemian ja/tai aivokasvaimen vuoksi. 30 ikävuoteen mennessä puolet *p53*-virheen kantajista on sairastanut syövän ja 60 ikävuoteen mennessä lähes kaikki (14).

Perinnöllisen *p53*-virheen kantajalle järjestetään laaja-alainen seuranta lapsuudesta lähtien. Perinnöllinen *RB1*-geenivirhe taasen altistaa pikkulapsella silmän retinoblastoomalle. Epäilyn herättää vaalea pupilli. Henkilöllä on suurentunut sarkooma- ja melanoomariski.

Neurofibromatoosi 1 (NF1) -taudin geenivirhe altistaa yleensä hyvänlaatuisille hermosidekudoskasvaimille, mutta seurantaa suositellaan myös syöpäriskin vuoksi. Ruuansulatuskanavan sarkoomaa (GIST) ja hermotupen sarkoomaa (MPNST) esiintyy tavallista useammin. Aikuisella vähintään kuusi maitokahviläiskää tai kaksi neurofibroomaa on aihe epäillä NF1-tautia (43).

Eturauhassyöpä

Perinnöllistä eturauhassyöpää on tutkittu paljon, mutta suuren riskin alttiuseenejä tunnetaan rajallisesti. *HOXB13*-geenin Suomessa ja pohjoismaalaisessa väestössä yleiseen virheeseen näyttäisi liittyvän suuri riski. *BRCA*-alttiuteen liittyy hieman suurentunut riski sairastua nuorena, joten terveyskeskuksissa tutkitaan yli 40-vuotiailta kantajamiehiltä PSA vuosittain.

Muidenkin DNA-korjausgeenien (esim. *ATM* ja *CHEK2*) mutaatiot näyttäisivät altistavan sekä huonoennusteiselle (*CHEK2*) että aggressiiviselle ja varhain alkavalle (*ATM*) eturauhassyöväälle (44,45), joten lisää tutkimustietoa tarvitaan. Suvuissa, joissa näyttäisi olevan perinnöllistä eturauhassyöpää, sairaus ilmenee yleensä myöhäisellä iällä. Parhaillaan selvitetään, voitaisiinko alttiuseenejä tutkimalla seuloa ne, jotka hyötyisivät PSA-seurannasta tai aggressiivisemmasta eturauhassyövän hoidosta eniten (46).

Lopuksi

Tietämys suuren ja keskisuuren riskin geenivirheiden kliinisestä merkityksestä auttaa parantamaan ennustetta perinnöllisissä syöpäsuvuissa. Nykyään tunnetaan myös perittyjä pienen riskin geenivirheitä, jotka yhdessä ympäristötekijöiden kanssa voivat olla osallisena tavallisen, ei-perinnöllisen syövän synnyssä (4). Lisääntyvä genomitieto lisää ymmärrystä erilaisiin geenivirheisiin liittyvistä syöpäriskeistä ja voi mahdollistaa yksilöllisempiä läikehoitovalintoja. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Heredity of cancer

MINNA KANKURI-TAMMILEHTO
M.D., Ph.D., Specialist in Clinical
Genetics, Clinical Lecturer
Turku University Hospital,
Operational Division of Medicine,
Department of Clinical Genetics,
and University of Turku, Institute
of Biomedicine

PIA VIHINEN
JOHANNA SCHLEUTKER

Heredity of cancer

About 5% of adult cancers are hereditary. More than 30 hereditary cancer syndromes are known, in which there is a high risk of developing cancer, and there are over one hundred known genes associated with them. It is important to identify hereditary cancer susceptibility, because the risk of cancer in the mutation carriers can be reduced. The majority of women with *BRCA* mutation undergo salpingo-oophorectomy in their forties, which reduces the risk of breast cancer. In patients with the Lynch syndrome mutation removal of colonic adenomas with colonoscopy every two years is very effective, because the colorectal cancer mortality rate then drops to the level of the control group. In Finland, hereditary melanoma is very rare. Generally, in families that appear to have hereditary prostate cancer, the disease occurs late in life.

Next generation sequencing technology allows genes of interest to be studied quickly and cost-effectively. With the development of research techniques, more VUS (variants of uncertain significance) are now observed. These are variants of which it is unknown whether they are benign or pathogenic and explain the patient's predisposition to cancer. Information on the clinical significance associated with mutations is reviewed in the registers (e.g. ENIGMA Consortium, InSiGHT and ClinVar).

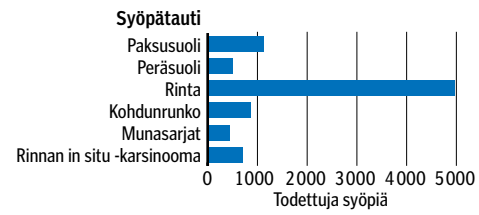
Until now, histological tissue type of cancer has played a key role in the choice of drug treatment, but in the near future, the patient's medication may increasingly be selected on the basis of the genetic alteration found in the tumour. More information will be obtained from scientific studies on how to use tumour gene profiling and fluid biopsy in clinical work to investigate somatic changes in tumours, mutations that occur during the patient's life. Rarely, there is a genetic mutation in the tumour that requires further study to check whether this mutation is also found in the lymphocyte DNA, indicating hereditary cancer predisposition.

LIITE 1.

Syöpien vuosittainen ilmaantuvuus naisilla

Vuonna 2016.

© Suomen Syöpärekisteri. Julkaistaan Syöpärekisterin luvalla.



LIITE 2.

Syöpien vuosittainen ilmaantuvuus miehillä

Vuonna 2016.

© Suomen Syöpärekisteri. Julkaistaan Syöpärekisterin luvalla.

