Kristiina Aittomäki
professori emerita
Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyys-lääketieteen osasto

Kirsimari Aaltonen
LT, erikoislääkäri
Tays, Perinnöllisyys-poliklinikka ja Kustannus Oy Duodecim, Lääkärin tietokannat

Outi Kuismin
LT, apulaisylilääkäri
Oys, Perinnöllisyys-lääketiede, MRC Oulu, Oulun yliopisto, PEDEGO-tutkimusyksikkö

Venla Kurra
LT, perinnöllisyys-lääketieteeseen erikoistuva lääkäri
Tays, Perinnöllisyyspoliklinikka

Marika Mäkinen
LL, apulaisylilääkäri
Kys, Perinnöllisyyspoliklinikka

Minna Pöyhönen
professori, osastonylilääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus, Huslab Genetiikka ja kliininen farmakologia sekä ERN Genturis, Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyys-lääketieteen osasto sekä soveltavan kasvaingenomiikan tutkimusohjelma

Katri Rajala
LL, erikoislääkäri
Kys, Perinnöllisyyspoliklinikka

Heidi Toiminen
LL, vs. ylilääkäri
Tays, Perinnöllisyyspoliklinikka

Viittaus:
Suom Lääkäril 2023;78:e34915

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Suuren riskin rintasyöpäalttiuden seuranta on geenikohtaista

- Suuren riskin rintasyöpäalttiutta naiselle aiheuttaviin geeneihin luetaan Suomessa geenit, joiden patogeenisiin variantteihin liittyy yli 40 %:n elinikäinen rintasyöpäriski. Tällaisia ovat *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *STK11* ja *CDH1*.
- Varianttien kantajien seuranta vaihtelee geenikohtaisesti.
- Miesten rintasyöpään ovat yhteydessä ainakin *BRCA1*, *BRCA2* ja *PALB2*.
- Geeneihin liittyy lisääntynyt riski sairastua moniin muihinkin syöpiin.

RINTASYÖPÄ on naisten yleisin syöpä. Siihen sairastuu vuosittain maailmassa yli 2 000 000 naista ja Suomessa yli 5 000, elinikäisen riskin ollessa 13 % (1). Vuonna 2019 rintasyöpään menehtyi noin 900 naista Suomessa (2,3).

Rintasyövän on jo kauan tiedetty esiintyvän perheittäin. Kansainvälinen tiedeyhteisö on aktiivisesti tutkinut siihen liittyvää perinnöllistä alttiutta, jotta osa syövistä voitaisiin ehkäistä tai todeta mahdollisimman varhain.

Ensimmäiset suureen rintasyöpäriskiin liittyvät ja edelleen tärkeimmät geenit *BRCA1* ja *BRCA2* tunnistettiin jo 1990-luvun puolessavälissä (4,5), jolloin näiden geenien aktiivinen tutkiminen alkoi kliinisessä työssä suomalaisissa suuren riskin perheissä. Sittemmin on tunnistettu riskiryhmiä, joille geneettiset tutkimukset ovat aiheellisia sukutaustasta riippumatta.

Perinnöllinen alttius

Epäily rintasyövän perinnöllisyydestä on yleisin perinnöllisyyslääketieteellisiin tutkimuksiin lähettämisen syy maailmassa. Tutkittaessa sukuja havaittiin pian, että kliinisessä työssä rintasyöpäriski voidaan jakaa kolmeen ryhmään: suuri riski (yli 40 %:n elinikäinen riski), kohtalainen riski (20–40 %:n elinikäinen riski) ja vähäinen riski, joka ei merkittävästi eroa väestöriskistä (alle 20 %:n elinikäinen riski) (6). Tämä jako vahvistui, kun geenejä ja variantteja on tunnistettu jokaiseen ryhmään (7).

Suuren riskin alttiuteen viittaavat useiden rintasyöpätapausten esiintyminen suvussa, rintasyöpädiagnoosi alle 40 vuoden iässä, medullaarinen tai kolmoisnegatiivinen rintasyöpä alle 60-vuotiaana, munasarjasyövän esiintyminen lähisuvussa rintasyövän kanssa ja rintasyöpä miehellä (6). Geenitutkimusten siirryttyä *BRCA1/2*-geeneistä useiden geenien tutkimukseen geenipaneeleilla, suuren riskin ja useat kohtalaisen riskin geenit tulevat tutkituiksi samanaikaisesti.

Tilanteissa, jotka eivät edellytä sukutaustan selvittämistä, geenitutkimuksia tehdään useilla erikoisaloilla. Jos geenivirhe todetaan tai suvun selvittely on aiheellista, potilas tulee lähettää perinnöllisyyslääketieteen yksikön konsultaatioon ja jatkotutkimuksiin.

Suuren riskin geenit

Suuren rintasyöpäriskin geenejä ovat *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *STK11* ja *CDH1* (taulukko 1).

BRCA1- ja *BRCA2*-geenit ovat kasvunrajoitegeenejä, jotka osallistuvat DNA:n vaurioiden korjaamiseen homologisen rekombinaation mekanismeilla (8). *BRCA1*-geenivirheiden esiintyvyys väestössä on noin 0,2 % ja *BRCA2*-virheiden noin 0,3 % (9).

Väestöön rikastuneet ns. perustajamutaatiot kattavat Suomessa noin 84 % kaikista *BRCA1/2*-geenivirheistä, mutta esiintyvyydessä on alueellisia eroja (10–12). Suuressa aineistossa *BRCA1*-geenivirhettä kantavien naisten elinikäiseksi rintasyöpäriskiksi arvioitiin 72 % ja munasarjasyövän riskiksi 44 %, *BRCA2*-geenivirhettä kantavilla naisilla riskit olivat vastaavasti 69 % ja 17 % (13). *BRCA2*-geenivirheisiin näyttää liittyvän suurentunut rintasyöpäriski myös miehillä sekä 2–5-kertainen eturauhassyövän riski, *BRCA1*-varianttien kantajilla riskit ovat pienempiä (14).

Maria K. Haanpää*
dosentti,
osastonylilääkäri
Tyks, Genomiikka ja kliininen genetiikka sekä ERN Genturis

Minna Kankuri-Tammilehto*
LT, ylilääkäri,
vastuualuejohtaja
Tyks, Kliininen genetiikka

*Kirjoittajat ovat osallistuneet käsikirjoituksen laatimiseen tasavertaisesti.

TAULUKKO 1.

Suuren riskin geenien patogeenisiin variantteihin liittyvä syöpäriski

HBOC= perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä, PHTS = PTEN-hamartooma-kasvainalttiusoireyhtymä, LFS = Li–Fraumenin oireyhtymä (myös perinnöllinen *TP53*-syöpäalttius), PJS = Peutz–Jeghersin oireyhtymä, DGLBC = diffuusi maha- ja lobulaarinen rintasyöpäoireyhtymä.

Geeni #OMIM[1]	Esiintyvyys (viite)	Perustajamutaatiot	Syöpäriski		
			Rintasyöpä, %	Munasarjasyöpä, %	Yleisimmät muut syövät
BRCA1 604370 HBOC	1:313 (9)	useita, yleisimmät c.4097-2A>G, c.3485 delA, c.3626delT, c.4327C>T	72	44	Eturauhassyöpä
BRCA2 612555 HBOC		useita, yleisimmät: c.771_775del5, c.7480C>T, c.8327T>G, c.9118-2A>G	69	17	Eturauhassyöpä, rintasyöpä miehellä, haimasyöpä
PALB2 610355	ei tiedossa[2]	c.1592delT	53	5	Haimasyöpä
PTEN 158350 PHTS	1:200 000 (40)	ei todettu	85	–	Aikuiset: kilpirauhas-, endometrium-, munuais- sekä paksu- ja peräsuolisyöpä ja melanooma
TP53 151623 LFS	1:4 500 (18)	ei todettu	60	ei tiedossa	Aikuiset: sarkoomat ja monia muita syöpiä Lapset: lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma, sarkoomat, keskushermoston kasvaimet
STK11 175200 PJS	1:25 000–1:300 000[3]	ei todettu	50	20	Paksu- ja peräsuolisyöpä, maha- ja haimasyöpä, kohdunkaulan pahanlaatuinen adenooma, kivesten sertolinsolukasvain
CDH1 137215 DGLBC	1:10 000–1:20 000 (23)	ei todettu	42	–	Diffuusi mahasyöpä

[1] #OMIM = taudin numero OMIM-tiedostossa (Online Mendelian Inheritance in Man)

[2] Prevalenssi syöpäaineistossa 0,9 % (Shao C, Wan J, Lam FC ym. Environ Mol Mutagen 2022;63:308–16).

[3] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php 25.11.2022

PALB2 on kasvunrajoitegeeni, joka osallistuu DNA:n vaurioiden korjaukseen, ja siten sen patogeeniset (PV) ja todennäköisesti patogeeniset variantit (LPV) aiheuttavat lisääntyneen syöpäriskin (15). *PALB2*-geeniä pidetään kolmantena tärkeänä rintasyövälle altistavana geeninä *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien ohella. *PALB2*-geenin elinikäinen rintasyöpäriski asettuu suuren riskin ryhmään (53 %) (16). Suvun syöpähistoria on kuitenkin merkityksellinen arvioitaessa *PALB2*-geenivirheeseen liittyvää riskiä. Kansainvälisten suositusten mukaisesti rintojen seuranta olisi sama kuin *BRCA*-geenivirheen kantajilla. *PALB2*-patogeenisiin variantteihin liittyy suurentunut riski myös munasarjasyöpään (5 %), haimasyöpään (2–3 %) ja miesten rintasyöpään (1 %). Haimasyövän suhteen sukuhistoria vaikuttaa siihen, tarvitaanko seurantaa (16).

PTEN-hamartooma-kasvainalttiusoireyhtymä (PHTS) kuvattiin 1990-luvun lopulla. *PTEN* on kasvunrajoitegeeni, fosfataasi- ja tensiinihomologi. Oireyhtymä ilmenee useiden kudosten lukuisina hamartoomina ja lisääntyneenä riskinä sairastua erityisesti rintasyöpään; elinikäinen riski on jopa 85 %. Lisäksi kilpirauhasen syövän riski on suurentunut (35 %), samoin kuin kohdun limakalvon syövän (28 %), munuaissyövän (34 %), paksu- ja peräsuolen syöpien (20 %), melanooman (6 %) ja erittäin harvinaisen aivokasvaimen, Lhermitte–Duclos'n taudin. *PTEN*-geenin haitalliset muutokset ovat yhteydessä Cowdenin ja Bannayan–Riley–Ruvalcabanin oireyhtymiin sekä Proteus-oireyhtymää muistuttavaan oireyhtymään (17).

TP53-geenin ituratamuutokset aiheuttavat Li–Fraumenin syöpäoireyhtymän. *TP53* reagoi

KIRJALLISUUTTA

1 International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf
2 Suomen Syöpärekisteri. Tilastot. https://syoparekisteri.fi
3 Pitkäniemi J ym. Cancer in Finland 2019. Cancer Society of Finland Publication No. 98, Helsinki, 2021.
4 Miki Y ym. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66–71.
5 Wooster R ym. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995;378:789–92.
6 Aittomäki K, Peltomäki P. Syövän genetiikka. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. Lääketieteellinen genetiikka, 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016;279–99.
7 Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 2008;359:2143–53.
8 Zhao W ym. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination. Annu Rev Biochem 2010;88:221–45.
9 Rebbeck TR ym. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. Hum Mutat 2018;39(5):593–620.
10 Kanniainen V-M. BRCA1- ja BRCA2-geenien patogeeniset variantit rinta- ja munasarjasyöpäalttiudessa. Syventävien opintojen tutkielma, Helsingin yliopisto 18.5.2020.
11 Pallonen T ym. Genetic, clinic and histopathologic characterization of BRCA-associated hereditary breast and ovarian cancer in southwestern Finland. Sci Rep 2022;12(1):6704.
12 Vehkalahti R ym. Pohjoissuomalaisten BRCA1/2-alttiusmutaation kantajanaisten syöpäseulonta: takautuva seurantatutkimus vuosilta 1992-2016. Duodecim 2022;138:75–83.

13 Kuchenbaecker KB ym. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317:2402–16.

14 Nyberg T ym. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Eur Urol 2020;77:24–35.

15 Erkko H ym. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. Nature 2007;446(7133):316-9.

16 Yang X ym. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. J Clin Oncol 2020;38(7):674–85.

17 Tischkowitz M ym.; PHTS Guideline Development Group; European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. Eur J Hum Genet 2020;28(10):1387–93.

18 Frebourg T ym.; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020;28:1379–86.

19 Mai PL ym. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer 2016;122(23):3673–81.

20 Wagner A ym. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. J Clin Med 2021;10(3):473.

21 Guilford P ym. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998;392:402–5.

22 Hansford S ym. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: cdh1 mutations and beyond. JAMA Oncol 2015;1:23–32.

23 Blair VR ym. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21(8):e386–e397.

24 Tai YC ym. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2007;99(23):1811–4.

25 Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med 2018;378(24):2311–20.

26 Pritzlaff M ym. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. Breast Cancer Res Treat 2017;161(3):575–86.

27 Syrjäkoski K ym. BRCA2 mutations in 154 Finnish male breast cancer patients. Neoplasia 2004;6(5):541–5.

TAULUKKO 2.

Seuranta ja riskiä vähentävät toimenpiteet

Geeni	Rintojen seuranta	Riskiä vähentävä mastektomia	Riskiä vähentävä munasarjojen ja munanjohdinten poisto
BRCA1	25 vuoden iästä alkaen magneettikuvaus vuosittain 30–35 vuoden iästä eteenpäin magneettikuvaus ja mammografia vuosittain	25 v alkaen	35–40 v
BRCA2	25 v alkaen magneettikuvaus vuosittain 30–35 v eteenpäin magneettikuvaus ja mammografia vuosittain	25 v alkaen	40–45 v
PALB2	30 v alkaen magneettikuvaus vuosittain yli 50 v mammografia vuosittain (tai radiologin arvion mukaan) Kaikukuvaus tarvittaessa	Harkitaan yksilöllisesti	Harkitaan yksilöllisesti yli 45-vuotiaille
PTEN	30 v alkaen magneettikuvaus vuosittain 30–35 v eteenpäin magneettikuvaus ja mammografia vuosittain	Harkitaan yksilöllisesti	–
TP53	Kliininen status vuosittain 20 v alkaen magneettikuvaus vuosittain 18 v alkaen koko vartalon magneettikuvaus vuosittain (ilman gadoliniumia)[1]	20 v alkaen suuren riskin varianteissa	Harkitaan yksilöllisesti
STK11	25 v alkaen magneettikuvaus vuosittain 30–35 v eteenpäin magneettikuvaus ja mammografia vuosittain MSS-seuranta: 18–20 v alkaen gynekologinen kaikukuvaus[2]	25 v alkaen	Harkitaan yksilöllisesti
CDH1	30 v alkaen magneettikuvaus vuosittain 35–40 v eteenpäin magneettikuvaus ja mammografia vuosittain	Harkitaan yksilöllisesti 30 v alkaen	–

[1] Suuren riski *TP53*-varianteissa vuosittain syntymästä saakka, magneettikuvauksen lisäksi erillistä munasarjojen seurantaa ei suositella

[2] SCTAT-kasvainten (sex cord tumor with annular tubules) vuoksi seuranta

DNA-vaurioihin säätelemällä monien geenien ilmenemistä ja siten mm. DNA:n korjausmekanismeja, apoptoosia ja angiogeneesiä. *TP53*-ituratamuutos todetaan usein syöpään sairastuneella lapsella tai nuorella rintasyöpäpotilaalla, jolla ei ole syöpää suvussa (18). Negatiivinen sukuhistoria ei siis sulje pois *TP53*-ituratamuutosta, sillä niistä 7–20 % on de novo -muutoksia. Näistä noin 20 % tapahtuu sikiökaudella, ja siksi ne ovat mosaiikkisia ja penetranssi on epätäydellinen. Syöpäriskit arvioitiin aiemmin perheiden perusteella, mutta sittemmin kliinisen kuvan on todettu olevan hyvin vaihteleva mm. patogeenisen variantin sijainnin ja proteiinirakenteen muutoksen mukaan. TP53-variantteihin liittyy hyvin monien syöpien riski (taulukko 1). Myös munasarjasyövän riski näyttäisi olevan jonkin verran lisääntynyt (19).

STK11-geenin patogeeniset muutokset liitetään vallitsevasti periytyvään Peutz–Jeghersin syöpäalttiusoireyhtymään (PJS). *STK11*-geenin tuote säätelee mm. solujen metaboliaa sekä proliferaatiota toimien kasvunrajoitegeeninä. Oireyhtymä on polypoosi, johon liittyy suurentunut ruoansulatuskanavan hamartomatoottisten polyyppien riski. Maha-suolikanavan syöpien kumulatiivinen riski on 10–40 %, ja suurin riski liittyy paksu- ja peräsuolisyöpään. Oireyhtymässä esiintyy myös muita syöpiä, joista merkittävimpinä naisten rintasyöpä (30–50 %), haimasyöpä (10–35 %) sekä kivesten sertolinsolukasvaimet (n. 10 %). Erilaisten munasarjakasvainten, etenkin SCTAT-kasvainten (sex-cord tumor with annular tubules), riski on noin 20 %. Geenimuutoksiin, jotka aiheuttavat lyhentyneen proteiinituotteen muodostumisen (ns. trunkoivat mutaatiot), liittyy yleensä vaikeampi taudinkuva (20).

CDH1-geenin tuottama epiteliaalinen kadheriini (E-kadheriini) toimii solujen välisen adheesion muodostumisessa, epiteelisolujen erilaistumisessa ja polarisaatiossa. *CDH1*:n ituradan patogeenisten varianttien ja perinnöllisen diffuusin mahasyövän (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) yhteys kuvattiin 1998 (21). Sittemmin on todettu, että *CDH1*-geenin patogeeniset variantit lisäävät myös naisen rintasyöpäriskiä (21). *CDH1*-geenin patogeenisiä inaktivoivia variantteja tunnetaan kymmenittäin. Tyypillisesti ne aiheuttavat lyhentyneen proteiinin, mutta myös patogeenisiä missense-muutoksia tunnetaan. Patogeenistä varianttia kantavilla miehillä diffuusin mahasyövän kumulatiivinen riski 80 ikävuoteen mennessä

28 Rebbeck TR ym. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA 2015;313(13):1347–61.

29 Mars N ym. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. Nat Commun 2020;11(1):6383.

30 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. 1.2022, https://www.nccn.org/guidelines

31 National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines. https://www.nice.org.uk/guidance

32 European Reference Network, https://www.genturis.eu/

33 Anttila M, Hietanen C, Kanerva A, FINGOG työryhmä. Hoitosuositukset, Perinnöllinen syöpäalttius. https://gynekologiyhdistys.fi/ 23.3.2022

34 Rebbeck TR ym. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;22(6):1055–62.

35 McDonnell SK ym. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(19):3938–43.

36 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(15):3971–81.

37 Friebel TM ym. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Breast Cancer 2007;7(11):875–82.

38 Koskenvuo L ym. The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in Finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Scand J Surg 2014;103(1):34–40.

39 Färkkilä A ym. DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyövän hoidossa. Duodecim 2021;137:2287–95.

40 Nelen MR ym. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlation. Eur J Hum Genet 1999;7:267–73.

SIDONNAISUUDET

Kristiina Aittomäki, Kirsimari Aaltonen, Outi Kuismin, Marika Mäkinen, Minna Pöyhönen, Katri Rajala, Maria K. Haanpää, Minna Kankuri-Tammilehto: Ei sidonnaisuuksia.

Venla Kurra: Finngen-tutkimushanke, naisten terveyden ryhmän asiantuntijasihteeri.

Heidi Toiminen: Perinnöllisyysneuvonta (Docrates Syöpäsairaala).

on 70 % ja naisilla 56 %, ja lobulaarisen rintasyövän elinikäinen riski on 42 % (22,23). Suun ja kasvojen alueen halkiot voivat joskus liittyä *CDH1*-geenin variantteihin joko syöpäriskin kanssa tai ilman sitä.

Miesten perinnöllinen rintasyöpäalttius

Suomessa todettiin vuosina 2015–19 yhteensä 147 rintasyöpää miehellä, eli vuosittain tapauksia on noin 30 (2). Miehillä perinnöllinen alttius rintasyöpään liittyy ainakin *BRCA1*-, *BRCA2*- ja *PALB2*-variantteihin, joissa rintasyöpäriski on vastaavasti 0–4 %, 4–16 % ja 1 % (16,24,25).

Joissakin geenipaneelitutkimuksissa positiivisten löydösten osuus miesten rintasyövässä on ollut lähes 20 % (26). Positiivisten osuuteen vaikuttaa *BRCA2*-patogeenisten varianttien yleisyys väestössä. Suomalaisessa tutkimuksessa *BRCA2*-varianttien esiintyvyys koko aineistossa oli 7,8 %. Lisäksi miehillä, joilla oli rinta- tai munasarjasyöpää suvussa, esiintyvyys oli 44 %, vaikka osalta oli tutkittu vain kahdeksan suomalaisen valtamutaation esiintyvyys (27).

Miehille ei Suomessa ole järjestetty säännöllistä seurantaa eikä kuvantamistutkimuksia rintasyöpäriskin vuoksi. Geenivirheen kantajien tunnistaminen on kuitenkin tärkeää, jotta heille voidaan kertoa syöpäriskistä ja antaa ohjeet omatoimisesta rintarauhaskudoksen tutkimisesta ja hakeutumisesta hoitoon tarvittaessa.

Henkilökohtainen riski, seuranta ja riskin vähentäminen

Syöpäriskin arviointi perustuu tilastolliseen riskiin, eikä kliinisessä työssä ole toistaiseksi arvioitu syöpäriskiä henkilökohtaisesti. Tiedetään kuitenkin, että tiettyjen alueiden variantit esimerkiksi *BRCA*-geeneissä altistavat enemmän rinta- tai munasarjasyövälle (28) ja tietyissä geeneissä variantin vaikutus proteiinirakenteeseen määrittää oirekuvaa (20). Henkilökohtaiseen syöpäriskiin vaikuttavat monet seikat, kuten ympäristötekijät, genomin satunnaiset somaattiset variantit, mutta myös muut ituradan variantit, joita tutkimalla voitaisiin tarkentaa henkilökohtaista riskiarviota (29).

Henkilökohtaisen riskin arvioinnilla olisi erityisen suuri merkitys pohdittaessa riskiä vähentäviä toimenpiteitä vaihtoehtona seurannalle. Nyt seuranta on aktiivisesti geenitutkimuksia tekevissä maissa hyvin yhdenmukaista NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network) ja NICE:n (National Institute of Health and Care Excellence) julkaisemiin yleisiin suosituksiin sekä ERN-Genturiksen geenikohtaisiin suosituksiin perustuvaa (30–32).

Rintasyöpäalttiutta seurataan kuvantamistutkimuksin: rintojen magneettitutkimuksella, mammografialla ja vähäisemmässä määrin kaikututkimuksella (taulukko 2). Periaatteena on tehdä magneettikuvaus vuosittain 50–60 vuoden ikään saakka ja siirtyä sen jälkeen mammografiaan. Yli 70-vuotiaille suositellaan mammografiaa kahden vuoden välein, yleistila huomioon ottaen. Munasarjasyövän riskin vuoksi ei Suomessa yleensä suositella seurantaa vaan riskiä vähentävää toimenpidettä, joka ratkaistaan geenikohtaisesti iän mukaan (33).

Vaihtoehtona seurannalle ovat riskiä vähentävä mastektomia (RRM) ja rekonstruktio sekä riskiä vähentävä munasarjojen ja munanjohdinten poisto (RRSO). Sekä terveen kantajan bilateraalisen että rintasyöpään sairastuneen kontralateraalisen rinnan poiston on todettu vähentävän rintasyövän esiintyvyyttä familiaalisessa riskissä ja *BRCA*-geenivirheiden kantajilla (34–36). Samoin munasarjojen ja munanjohdinten poisto vähentää merkittävästi munasarjasyövän riskiä *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenivirheen kantajilla (36,37). Molempien toimenpiteiden jälkeen jäännösriski on alle 5 %. Suomessa riskiä vähentäviä mastektomioita on tutkittu Hyksin potilailla, joista 38 %:lle oli tehty bi- tai kontralateraalinen rinnanpoisto (38). Suositukset toimenpiteiden ajankohdasta vaihtelevat geenikohtaisesti (taulukko 2).

Suuren riskin patogeenisten varianttien kantajien hoito eroaa osittain muiden rinta- ja munasarjasyöpäpotilaiden hoidosta. Heille ei yleensä tehdä säästäviä rintasyöpäleikkauksia, mikäli kantajuus on tiedossa toimenpiteen ajankohtana. Munasarjasyövän ja rintasyövän hoidossa voidaan käyttää poly-ADP-riboosipolymeraasin (PARP) estäjiä. Soluissa, joissa on DNA:n kaksoisjuosteita korjaavan homologisen rekombinaation toimintahäiriö, PARP:n esto johtaa solujen kuolemaan (39).

Lopuksi

Rintasyöpään liittyvää perinnöllistä alttiutta on tutkittu jo yli 30 vuotta, mutta *BRCA1/2*-geenit ovat edelleen yleisimmät suuren riskin alttiusgeenit, vaikka uusiakin geenejä on tunnistettu. Näiden geenien rinnalle geenipaneeleihin ovat tulleet kohtalaisen riskin geenit.

Suuren riskin seurantalinjat ovat melko yhdenmukaisia, mutta seurannassa ja riskiä vähentävien toimenpiteiden perustelussa ja ajankohdassa on geenikohtaisia eroja. Tavoitteemme on, että toimintalinjat olisivat yhdenmukaiset koko Suomessa. •

Lue myös alkuperäistutkimus s. 548