

Minna Kankuri-Tammilehto ja Johanna Schleutker

## Geneettinen alttius syövälle

Olipa kyse perinnöllisestä syöpäalttiudesta tai satunnaisesta syöpätaudista, syöpä on aina pohjimiltaan geenien sairaus. Kaikissa syövässä genomin normaali säätely häiriintyy, mikä johtaa syövän tunnusomaisiin piirteisiin. Syövän syntyyn vaikuttavat sekä perityt ituratomutaatiot että elämän aikana kudokseen syntyneet somaattiset mutaatiot. Syöpägenetiikkaa tunnetaan nykyään vain osittain, mutta kehittyneillä menetelmillä voidaan aikaisempaa tehokkaammin tehdä tieteellistä tutkimusta ja löytää ennestään tuntemattomia ituradassa ja kasvaimissa esiintyviä mutaatioita. Perinnöllisen syövän biologian tunteminen lisää ymmärrystä muistakin syövistä, sillä samoja tautigenejä esiintyy niin perinnöllisissä kuin satunnaisissakin syövässä. Perinnöllisessä syövässä alttiusgeenivirheen kantajalla on suuri sairastumisriski syöpään elämänsä aikana. Esimerkiksi perinnöllisessä rintasyövässä riski on vähintään 40 %, mutta geenivirheen kantaja ei välttämättä koskaan sairastu syöpään. Jos suvussa on tunnistettu perinnöllinen syöpäalttius, voidaan toimenpiteet suunnata syövän varhaiseen toteamiseen, syöpäriskin pienentämiseen ja ennusteen parantamiseen.

**A**rvioiden mukaan aikuisten syövästä noin 5 % ja lasten syövästä noin 10 % on perinnöllisiä (1,2). Vaikka puhutaankin perinnöllisestä syövästä, syöpä itsessään ei periä, vaan geenien mukana siirtyvä sairastumisalttius. Syöpäalttiusoireyhtymiä, joihin liittyy riski sairastua yhteen tai useampaan eri syöpätyyppiin, tunnetaan yli 30 (**TAULUKKO 1**) (3–5). Erilaisia syöpätyyppejä tunnetaan satoja, ja periaatteessa missä tahansa syövässä voi esiintyä myös perinnöllinen muoto. Esimerkiksi munuais-syövän perinnöllisiä muotoja tunnetaan kymmenkunta (**TAULUKKO 2**) (6).

Syöpäalttiusoireyhtymäpotilaiden osalta tietyt syövät todetaan tavallisesti keskivertoväestöstä nuorempana, ja sama henkilö voi sairastua toistuvasti syöpään. Suvun oireyhtymä altistaa tyypillisesti useita perheenjäseniä tietyille syöville useassa sukupolvessa. Jos suvussa esiintyy vähän tapauksia, epäilyn perinnöllisyydestä voi herättää nuori sairastumisikä tai histologia (esimerkiksi medullaarinen rintasyöpä). Esimerkiksi rintasyövän osalta nuori ikä on alle 35 vuotta ja eturauhassyövän osalta alle 60 vuotta. Ikäkriteeri riippuu syöpätyypistä ja suvun syöpätapausten määrästä.

Perinnöllisen syöpäalttiuden lisäksi tunnetaan yli 200 oireyhtymää, joissa syöpäalttius on vain pieni osa laajaa oireistoa, esimerkiksi neurofibromatoosi 1 (NF1) (1). NF1:n pääasialliset oireet ovat maitokahviläiskät ja ihonalaiset hyvänlaatuiset hermosidekudoskasvaimet, neurofibroomat, mutta potilaiden syöpäriskikin on suurentunut (7).

**Suvuttain kasautuneessa syöpäalttiudessa** syöpätapausten määrä on suurempi kuin väestössä keskimäärin, mutta tapaus-ten määrä ei täytä perinnöllisen syövän kriteereitä. Vuosittain Suomessa todetaan noin 1 500–2 000 uutta syöpätapausta, joihin liittyy sukukertymä. Esimerkiksi kaikista paksu- ja peräsuolisyövästä noin 15 %:ssa havaitaan sukukertymä, ja noin 5 % suolistosyövästä on perinnöllisiä, kuten Lynchin oireyhtymä ja erilaiset polyypitaudit (**TAULUKKO 1**).

Perinnöllisissä syöpäalttiusoireyhtymissä syövän syynä on yleensä suuren riskin altistava mutaatio, kun taas suvuttaisen syöpäalttiuden syyksi löydetään useammin keskisuuren syöpäriskin alttiusgeeni tai pienen syöpäriskin alttiusgeenien kertymä. Suvuttaisen syöpäalttiuden syiden tausta on siis geneettisesti heterogeeninen. Suvuttaiseen syöpäalttiuteen vaikuttavat

**Syövälle on sekä ympäristöön että perimään liittyviä riskitekijöitä**

**TAULUKKO 1.** Eri syöpäalttuisoireyhtymien tyypillisiä piirteitä ja kirurgiset mahdollisuudet syöpäriskin pienentämiseen niiden yhteydessä (3–5).

	Periytyvä rinta- ja munasarjasyöpäalttius	Lynchin oireyhtymä (HNPCC, perinnöllinen ei-polypoottinen paksusuolisyöpä)	Suvuittainen adenoma-toottinen polyypitauti (FAP)	Juveniili polyypitauti	Peutz–Jeghersin oireyhtymä	MEN 2 -oireyhtymä
Tyypillinen syöpään sairastumisen ikä	45–55 vuotta	40–50 vuotta	Ennen 45 vuoden ikää, ellei ole tehty paksusuolen poistoleikkausta	34 vuotta, mutta polyypitauti ilmenee keskimäärin 10-vuotiaana	45 vuotta	Usein lapsena, ellei kilpirauhasta ole poistettu
Tyypilliset kasvaimet	Rinta- tai munasarjasyöpä	Paksu- ja peräsuoli-, kohdunrunko-, maha- ja munasarjasyöpä	Paksu- ja peräsuolisyöpä, muu maha-suolikanavan syöpä	Paksu- ja peräsuoli-, maha- ja pohjukaissuolisyöpä	Paksu- ja peräsuolisyöpä, muu maha-suolikanavan syöpä, rinta-, gynekologinen tai kivessyöpä	Medullaarinen kilpirauhassyöpä
Suurimmat syöpäriskit	Rintasyövän yli 50 %, munasarjasyövän 15–40 %	Paksu- tai peräsuolisyövän 80 %, kohtusyövän 60 %	Paksu- tai peräsuolisyövän 100 %	Paksu- tai peräsuolisyövän 40 %	Yli 50 %	Yli 90 %
Alttiusgeeni	<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	<i>APC</i>	<i>SMAD4, BMPR1A, ENG</i>	<i>STK11 (LKB1)</i>	<i>RET</i>
Syöpäriskin pienentämisen kirurgiset mahdollisuudet	Munanjohtimien ja munasarjojen poisto, kun lapsiluku täynnä Molempien rintojen poisto	Tietyissä tilanteissa paksusuolen poisto, jos tähytyksissä ollut toistuvasti adenomia. Kohdun ja munasarjojen poisto, kun lapsiluku täynnä	Paksusuolen (ja peräsuolen) poisto noin 20–25-vuotiaana, minkä jälkeen aloitetaan mahalaukun ja pohjukaissuolen tähytykset	Polyyppien säännöllinen poisto tähytyksessä tai paksusuolen poisto	Polyyppien säännöllinen poisto tähytyksessä tai paksusuolen poisto	Kilpirauhasen poisto varhaislapsuudessa

myös ympäristö, ylipaino ja elintavat, kuten tupakointi. Sen sijaan perinnöllisen syöpäalttiuden yhteydessä ympäristötekijöiden vaikutus syöpäriskiä on pieni.

### Syöpäalttiuteen liittyvät geenit

**Syöpäalttiuteen liitetyt geenit ovat onkogeenejä tai kasvunrajoitegeenejä.** Onkogeeneit toimivat soluissa kaasupolkimina. Ne koodaavat yli-ilmentyviä tai yliaktiivisia versioita solun normaaliin kasvuun ja erilaistumiseen liittyvistä proteiineista, joten ne ovat toimintaa lisääviä, ”gain of function”. Riippumatta aktivoivan mekanismin molekulaarisesta taustasta, onkogeeneit käyttäytyvät solutasolla dominoivasti. Toisin sanoen vain toisessa geeniparin jäsenessä

(alleelissa) oleva virhe riittää tuottamaan muutunutta proteiinia. Esimerkiksi *RET*-onkogeenin virhe altistaa perinnölliselle lapsuusiän kilpirauhassyövälle (MEN 2 -oireyhtymä) ja *MET*-onkogeenin virhe perinnölliselle papillaariselle munuaissyövälle (HPRCC) (TAULUKKO 2) (6).

Lähes aina perinnölliselle syövälle altistava tautigeeni on kuitenkin kasvunrajoitegeeni. Normaalisti toimiessaan kasvunrajoitegeeneit ovat solun kasvun jarruja. Ne koodaavat proteiineja, jotka estävät epänormaalia soluproliferaatiota, laukaisevat solukierron pysäytyksen DNA-virheiden korjausta varten ja käynnistävät kontrolloidun solukuoleman, kun solun ongelma on suuri. Kasvunrajoitegeeneit toimivat onkogeenein negatiivisina säätelijöinä, ja

**TAULUKKO 2.** Perinnölliselle munuaissyövälle altistaa kymmenkunta oireyhtymää (6).

Munuaissyöpä-oireyhtymä	von Hippel-Lindaun tauti	Perinnöllinen papillaarinen munuaissyöpä (HPRCC)	Perinnöllinen leiomyomatoosi ja munuaissyöpä (HLRCC)	Birt-Hogg-Dubén oireyhtymä (BHD)
Munuaissyövän alatyypit	Kirkassolukarsinooma	Papillaarinen tyypin 1 karsinooma	Papillaarinen karsinooma (tyypin 2), kokoojaputken karsinooma	Yleensä kromofobinen ± onkosytooma
Munuaissyövän riski	40 %	Ei tiedossa	20 %	30 %
Geeni	VHL	MET	FH	FLCN(BHD)
Tyypillinen munuaissyöpään sairastumisen ikä	40 vuotta	50–70 vuotta	Alle 40 vuotta	50 vuotta
Munuaiskasvaimen luonne	Molemminpuolinen, multipelit kasvaimet	Molemminpuolinen, multipelit kasvaimet, mikroskooppisia muutoksia jopa tuhat	Toispuolinen, solitaarinen, aggressiivinen, suuri metastasointiriski	Molemminpuolinen, multipelit kasvaimet
Tyypillinen leikkaus	Säästävä leikkaus	Säästävä tai radikaali leikkaus	Radikaali leikkaus	Säästävä leikkaus
Muita tyypillisiä piirteitä	Verkkokalvon tai keskushermoston hemangioblastooma valtaosalla, feokromosytooma		Kohdun leiomyoomat lähes kaikilla naisilla, kohdun leiomyosarkooma, vartalon leiomyoomat	Ihon karvatupen hyvänlaatuiset kasvaimet ja keuhkokystat lähes kaikilla

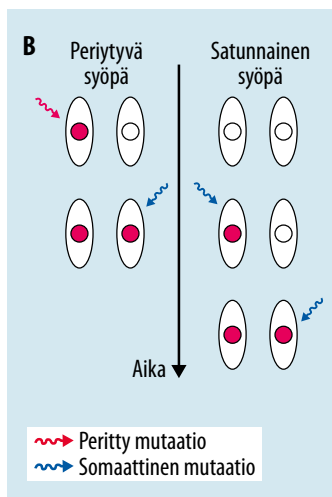
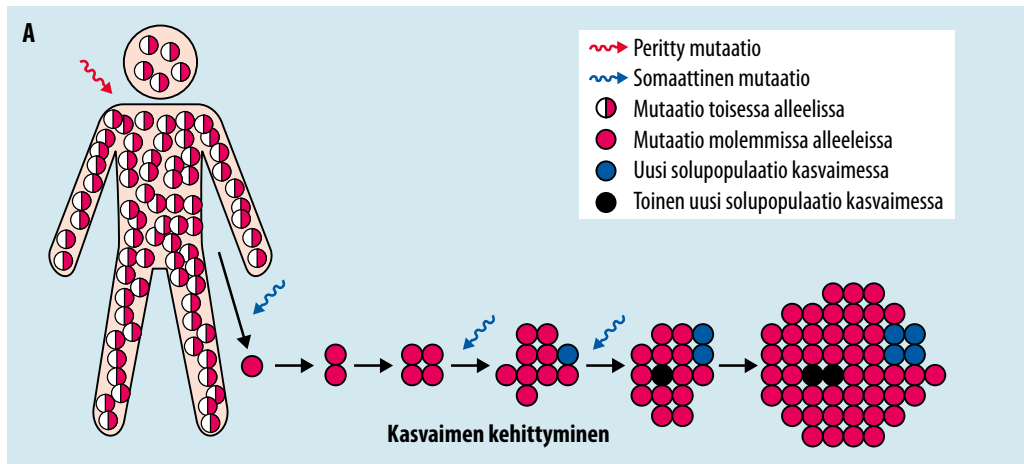
Munuaissyövälle altistavat myös esimerkiksi peritty *TP53*-geenivirhe (Li–Fraumenin syöpäoireyhtymä) ja tuberoosiskleroosi, joka on perinnöllinen neurokutaaninen oireyhtymä ja jonka tavallisimmat oireet ovat epilepsia ja ihon hypopigmentaatio-läiskät.

niiden syöpävaikutus ilmenee solutasolla resessiivisesti (Knudsonin kahden osuman teoria) (8). Se tarkoittaa sitä, että molempien alleelien on tultava toimimattomiksi (”loss of function”) ennen kuin syöpävaikutus ilmenee (KUVA 1 A). Oireyhtymään liittyvä ensimmäinen mutaatio, ituratamutaatio, kuitenkin siirtää syöpäältäitua seuraavaan sukupolveen vallitsevan periytymistavan mukaisesti. Toisen alleelin virhe syntyy elämän aikana (KUVA 1 B) (8).

**On myös poikkeuksia, joita kahden osuman teoria ei selitä.** Havaintojen perusteella joskus jo yhden alleelin puutos (kasvunrajoitegeenin deleetio) voi aiheuttaa tuumorigeenisia vaikutuksia. Tilannetta kutsutaan haploinsuffiensiiksi, kun 50-prosenttinen geenituotteen määrä on riittämätön kyseisen geenin säätelyyn normaaliin toimintaan. Esimerkiksi *PTEN*-geenin monoalleelinen deleetio aiheuttaa eturauhassyöpää hiirikokeissa. Sen sijaan molempien *PTEN*-alleelien puuttuminen kokonaan voi laukaista p53-riippuvuuden kautta normaalin solun vanhenemisprosessin (senesenssin) ja estää syövän kehittymisen (9).

Toisaalta monoalleelinen mutaatio voi aiheuttaa (dominanttinegatiivisia) vaikutuksia kasvunrajoitegeenin proteiinituotteisiin. Esimerkiksi syntynyt mutanttiproteiini voi häiritä normaalin alleelin tuottaman proteiinin toimintaa tai solu voi proliferoitua liikaa, koska toimivaa geenituotetta ei ole tarpeeksi. Tällainen tilanne on osoitettu muun muassa *TP53*-, *BRCA1*-, *BRCA2*- ja *PTEN*-geeneillä. Esimerkiksi Li–Fraumenin syöpäoireyhtymää sairastavilla potilailla on todettu osassa kasvaimista *TP53*-geenin toisen alleelin olevan normaali.

**Kasvunrajoitegeenit** toimivat huoltojoukkoina (caretaker-geenit) tai portinvartijoina (gatekeeper-geenit) tai vaikuttavat kasvuympäristöön (landscaper-geenit). Genomin pysyvyydestä vastaavat huoltogeenit havaitsevat genomissa tapahtuvia vaurioita, kuten yksi- tai kaksisäikeisiä DNA:n katkoksia, joiden korjaukseen ne mobilisoivat spesifisiä entsyymaattisia komplekseja (10). Näiden geenien toiminnan häiriintyminen johtaa genomien epävakautteen ja spontaanien mutaatioiden määrän kasvuun, jonka seurauksena ”mutaatiofenotyypin” myötä



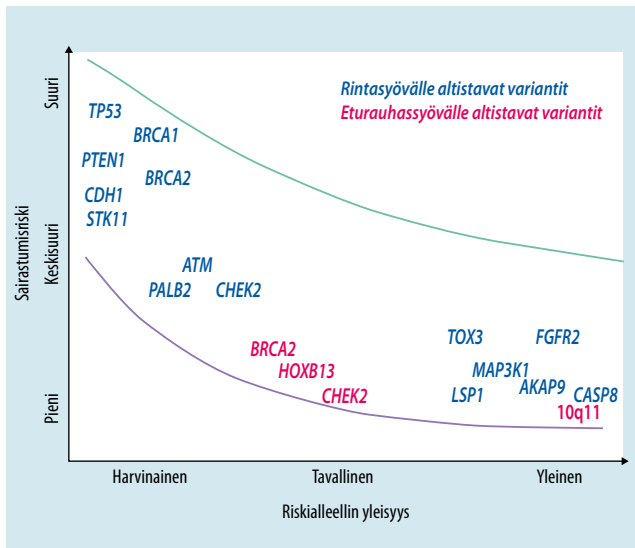
**KUVA 1. A)** Syöpäalttuisoireyhtymässä peritty geenivirhe, useimmiten kasvunrajoitegeenissä, on siirtynyt toiselta vanhemmalta kaikkiin yksilön soluihin ituradan kautta. Syöpävaikutuksen aikaansaamiseksi vaaditaan solutasolla resessiivinen, molempien normaaliin geenikopioiden menetys. Syövän synty edellyttää siis aina kudostason geenimuutoksiakin – esimerkiksi rintasyövän synty somaattisia muutoksia rintarauhaskudoksessa. Lisäksi syövän riskiin vaikuttavat perityt suojaavat ja myötävaikuttavat geenit. *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenivirheen perineistä naisista noin 50–70 % sairastuu elämänsä aikana rintasyöpään ja noin 20–40 % munasarjasyöpään. **B)** Alfred Knudson (1971) esitti kuuluisan kahden osuman teorian (two hit hypothesis) tilastotieteellisten retinoblastoomatutkimustensa pohjalta (8). Teorian mukaan kasvunrajoitegeenissä täytyy tapahtua kaksi ”osumaa” eli mutaatiota, jotka vaikuttavat molempiin geenialleeleihin ennen kuin tuumorogeneesi käynnistyy. Jos ensimmäisen osuma on perinnöllinen ja siten läsnä jokaisessa solussa syntymästä lähtien, tarvitaan enää yksi osuma (”second hit”) mutatoimaan ja inaktivoimaan jäljellä oleva alleeli ja saamaan aikaan syövän synty. Teorian avulla selittyvät perinnöllisten syöpien keskimääräistä varhaisempi toteutumisikä ja useat syöpäkasvaimet. Satunnaisen syövän kehittymiseen kuluu pidempi aika, koska virhe molemmissa geeniparin jäsenissä on syntynyt hankinnaisesti.

voi syntyä uusia mutaatioita onko- ja kasvunrajoitegeeneissä. Huoltogeenien mutaatiot ovat useiden syöpäalttuisoireyhtymien taustalla. Esimerkiksi kasvunrajoitegeeni *MLH1*:n ituratomutaatio altistaa suolisto- ja kohtusyövälle (Lynchin oireyhtymälle) sekä *BRCA1*- ja *BRCA2*-ituratomutaatiot perinnölliselle rinta- ja munasarjasyövälle (11).

Portinvartijageenien tuotteiden tehtävänä on kontrolloida solujen kasvua. Normaalisti mutaatio portinvartijageenissä aktivoi huoltogeenit osallistumaan korjaustoimintaan (10). Jos tämä korjaus ei kuitenkaan toimi, portinvartijageenin mutaatio johtaa kasvainmuodostukseen. Esimerkiksi paksusuolen polyypitautissa (suvuittainen adenomatoottinen polyypitauti, FAP) *APC*-geeni toimii portinvartijana. Myös *p53* ja *PTEN* ovat portinvartijoita, joi-

den mutaatio altistaa esimerkiksi rintasyövälle (TAULUKKO 1) (3–5).

Nykykäsityksen mukaan noin 4–7 keskeisiin ajajageeneihin (driver genes) kohdistuvaa mutaatiota riittää ohjaamaan syövän kehitystä (12). Ajajamutaatiot (driver mutations) ovat syövän synnylle keskeisiä mutaatioita. Mutaatio voi olla myös epigeneettinen, jossa perimän ulkopuoliset tekijät aktivoivat tai deaktivoivat geenin. Usean itsenäisen hallintajärjestelmän täytyy pettää ennen kuin syöpä saa alkunsa (13,14). Nykykäsityksen mukaan syöpäkasvaimen kantasoluilla on keskeinen rooli syövän kasvua ylläpitävissä toiminnoissa (15). Vogelsteinin tutkimusryhmän mukaan sattumalla on ympäristötekijöitä suurempi merkitys syöpään johtavien geenivirheiden synnyssä (16).



**KUVA 2.** Suuren riskin alleelit ovat hyvin harvinaisia (21,22,31). Rintasyövälle altistavia suuren riskin alleeleja ovat *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *CDH1* tai *STK11*. Pienen riskin alleelit ovat yleisiä väestössä, ja niitä tavataan erityisesti satunnaisissa syövässä. Pienen riskin alleeleja voidaan löytää genomilajuisissa assosiaatiotutkimuksissa, joissa analysoidaan tuhansien potilaiden DNA-näytteitä. Eturauhassyöpään on liitetty joitakin keskisuuren riskin alleeleja, mutta suuren riskin alleeleja ei nykyään tunneta. Nykykäsitys on se, että perinnöllisen eturauhassyövän selittäisi lähinnä usean riskialleelin yhteisvaikutus. Violetin viivan alla olevia riskialleeleja on vaikea tunnistaa niiden pienen riskin ja pienen esiintymistodennäköisyyden takia. Vihreän viivan yläpuolelta ei ole tunnistettu riskialleeleja, koska suuren riskin alleelit ovat harvinaisia eivätkä yleisiä väestössä.

**Mikro-RNA:t (miRNA) säätelevät onkogeenejä ja kasvunrajoitegeenejä.** MiRNA:t ovat pieniä RNA-molekyyliä, jotka eivät koodaa proteiinia, vaan niiden tehtävä on kiinnittyä kohdegeeniin ja epigeneettisellä muokkauksella säädellä lähetti-RNA:ta (17). Yhdellä miRNA:lla voi olla kymmeniä, jopa satoja eri kohdegeenejä. Toisaalta yhtä kohdegeeniä voi säädellä useampi eri miRNA. Proteiinituotteista jopa kolmanneksen arvellaan olevan miRNA-välitteisen säätelyn alaisia. Solujen erilaistuminen ja geenien kudskohtainen ilmentyminen riippuvat miRNA-toiminnasta, ja miRNA-molekyylien ilmentymisen on todettu muuttuvan syöpäkudoksessa. MiRNA-molekyylien toimintaa ei vielä tunneta kattavasti, mutta niiden rooli tuumorogeneesissä on kiistanut ja niiden merkitystä tutkitaan kiivaasti (18).

## Geneettinen alttius rintasyövässä

Suuri osa geneettisestä syöpäalttiudesta koskee niin sanottuja yleisiä syöpiä. Perinnöllisen rintasyövän geneettisestä vaihtelusta vain noin puolet pystytään selittämään tunnetuilla alttiusgeeneillä (19). Myös suvuittain kasautuneesta rintasyöpäriskistä suurin osa on selittämättä. Puhutaankin ”pimeästä perimästä” (dark inheritance), joka vielä odottaa selitystä. Geneettiseen alttiuteen liittyviä tekijöitä on todennäköisesti vielä tunnistamatta, ja lisätutkimuksia tarvitaan. Mo-

net tunnetut rintasyöpäalttiuden geenien proteiinituotteet toimivat yhteisvaikutuksessa soluissa eri tehtävissä, kuten DNA-korjausreitissä.

Rintasyöpäriskin alttiusgeeneistä parhaiten tunnetaan *BRCA1* ja *BRCA2* sekä muut suuren riskin alttiusgeenit (KUVA 2) (20–22). *BRCA*-mutaatioiden esiintyvyys vaihtelee eri alueilla. Suomessa on esitetty, että *BRCA*-mutaatioita olisi noin 20 %:ssa suomalaisista rintasyöpäsuvuista (23). Eri *BRCA*-mutaatiotyypit aiheuttavat hieman erilaisen rintasyöpäriskin, mutta se on joka tapauksessa huomattavan suuri, noin 50 % tai enemmän (24).

Nykyään Suomen Rintasyöpäryhmä suosittelee, että alle 50-vuotiaalle kolmoisnegatiivista tai medullaarista rintasyöpää sairastaville sekä alle 35-vuotiaille rintasyöpäpotilaille harkitaan *BRCA*-geenitutkimusta mahdollisen iturata-mutaation toteamiseksi (25). Perityn *BRCA*-geenivirheen kantajuuden riski on suurentunut, kun henkilö on sairastanut sekä rinta- että munasarjasyövän, molemmipuolisen rintasyövän tai kun miehellä on rintasyöpä. Perinnöllisyyslääkäri arvioi sukutietojen perusteella, täyttyvätkö kriteerit epäillä perinnöllistä syöpäalttiutta. Lähetekriteerit perinnöllisysselvitykseen ilmenevät Suomen Rintasyöpäryhmän säännöllisesti päivittyvässä ohjekirjasessa (25).

Keskisuuren riskin ehdokasgeeneistä eniten näyttöä on *CHEK2*-, *PALB2*- ja *ATM*-geeneistä, joista tunnetaan myös muutama suuren,

40 %:n elämänaikaiseen rintasyöpäriskiin yl-tävä mutaatio (**KUVA 2**) (21,22,26,27). Näiden geenien osalta tarkka syöpäriski on pääosin selvittämättä. Tieteellisissä tutkimuksissa etsitään *BRCA*-geenien toimintaan vaikuttavia pienen riskin alttiusgeenejä (19,21). On esitetty, että osa perinnöllisestä riskistä selittyisi monigeenisellä mallilla: riskiin vaikuttaisivat useat eri geenit, joista jokaisella erikseen on pieni riskivaikutus mutta jotka kasautuessaan yhteen ihmiseen aiheuttavat kantajalleen syöpäriskin merkittävänkin suurentumisen. Genominlaajuisissa assosiaatioanalyysissä on löydetty yli sata pienen riskin alleelia (**KUVA 2**) (21,22).

### Geneettinen alttius eturauhassyövässä

Epidemiologisten analyysien perusteella on esitetty, että kaikkien eturauhassyöpien sairastumisriskistä jopa yli puolet selittyisi perinnöllisillä tekijöillä, kun taas rinta- ja suolistosyöpien riskistä vain kolmasosa (28). Siitä huolimatta suuren eturauhassyöpäriskin alttiusmutaatioita on todettu vain muutama, ja nekin ovat erittäin harvinaisia. Siksi eturauhassyöpäsukujen geenitutkimukset tehdään nykyään tieteellisten tutkimusten puitteissa. Yksi lupaavimmista on mutaatiolöydös *HOXB13*-geenissä, jonka suomalaiseseen perustajamutaatioon liittyy suuri eturauhassyöpäriski (29,30). Toistaiseksi ei tiedetä, voidaanko mutaation kantajien eturauhassyöpäriskiä pienentää seurannalla tai hoidolla.

Rintasyöpägenetiikasta tutut *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* ja *PALB2* altistavat hieman myös eturauhassyöväälle, mutta näistä käytännön merkitystä on vain *BRCA2*-geenivirheellä (**KUVA 2**). Nykyään 40 vuotta täyttäneet *BRCA2*-geenivirhettä kantavat miehet ohjataan säännölliseen PSA-testaukseen, koska heidän riskinsä sairastua alle 60-vuotiaana on noin 5 %. Muitakin keskisuuren riskin ehdokasgeenejä on esitetty, mutta tutkimustulokset eivät ole olleet toistettavissa.

Genominlaajuisissa assosiaatioanalyysissä on löydetty yli sata pienen riskin alleelia (**KUVA 2**) (31). On arvioitu, että nämä riskialleelit selittäisivät kolmasosan suvuittain kasautuneesta eturauhassyöpäriskistä. Täten

10 %:n kaikista miehistä suhteellinen eturauhassyöpäriski on 2–3 kertaa suurempi kuin muiden miesten ja 1 %:n miehistä riski on vähintään viisinkertainen. On esitetty, että tutkimalla yhtä tai useampaa alttiusgeeniä voitaisiin seuloa ne miehet, jotka eniten hyötyisivät PSA-seurannasta tai eturauhassyövän ilmetessä aggressiivisemmasta hoidosta (32,33).

Koska eturauhassyövän perinnöllinenkin muoto ilmenee suhteellisen myöhäisessä iässä, on mahdollista, että suuri osa riskitekijöistä on geenien proteiinituotteiden sijasta geenien säätelytekijöissä. Tähän suuntaan viittaavat viimeaikaiset tutkimustulokset miRNA-molekyyleistä sekä suuri tunnistettujen pieniriskisten geenivarianttien määrä genomien ei-koodaavilla alueilla (34).

### Geneettinen alttius suolistosyövässä

Lynchin oireyhtymässä suuren riskin alttiusgeenit aiheuttavat mutaation kantajalle 80 %:n paksu- tai peräsuolisyöpäriskin (**TAULUKKO 1**) (3–5). Polyyppeptideista suurin syöpäriski liittyy FAP:hen, minkä vuoksi kaikkien FAP-potilaiden paksusuoli poistetaan nuorena aikuisiässä (**TAULUKKO 1**) (3–5).

Nykyään suositellaan, että patologi tutkii kaikilta hemikolektomiapotilailta, jotka saavat suolistosyövän adenokarsinoomadiagnosin, immunohistokemiallisesti kasvainsoluisista Lynchin oireyhtymään liitettyjen geenien (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ja *PMS2*) proteiinituotteet (35). Mikäli todetaan tietynlaista proteiinipuutosta, voidaan jatkotutkimus kohdentaa oikean geenin tutkimukseen potilaan verinäytteestä. Tähän käytäntöön on päädytty vuoden 2013 jälkeen, koska sukupuiden perusteella ei pystytty luotettavasti löytämään sukua, joissa Lynchin oireyhtymä periytyy.

Lynchin oireyhtymä voi syntyä myös perinnöllisen *EPCAM*-mutaation kantajille epigeneettisen mekanismin kautta *MSH2*-geenin metyloituaessa (36). Lynch-geenivirheen kantajia seurataan noin kahden vuoden välein paksusuolen tähystyksellä, jolloin mahdolliset syöpäkasvaimet voidaan todeta varhain (37). Geenivirheen kantajien ennuste on seurannan

avulla samanlainen kuin sukulaisten, joilla ei ole geenivirhettä (38).

Jos kyse ei ole Lynchin oireyhtymästä, perinnöllisyyslääkäri arvioi sukupuun perusteella, sopisivatko suvun tapaukset johonkin muuhun tunnettuun suolistosyövälle altistavaan oireyhtymään, kuten polyypitautiin. Nykyään on olemassa sekä kohdennettuja geenitutkimuksia että geenipaneelitutkimuksia suolistosyövälle altistavan suuren riskin tautigeenin etsimiseksi (39). Viime aikoina tieteellisissä tutkimuksissa on yritetty selvittää muuta perinnöllisen suolistosyövän genetiikkaa. Joitakin ehdokasgeenejä on esitetty, kuten *FAN1* ja *RPS20*, mutta tarvitaan lisää tutkimusnäyttöä näiden riskiallelien yleisyydestä ja syöpäriskin suuruudesta (3). Jo jonkin aikaa on tiedetty, että peittyvästi periytyvä lievä polyypitauti voi johtua *MUTYH*-geenivirheestä (3). Äskettäin on kuvattu *NTHL1*-mutaatioita, jotka liittyvät samankaltaiseen taudinkuvaan (3).

## Syöpägeenejä voidaan löytää eri menetelmillä

Ehdokasgeenejä on tutkittu jo 30 vuoden ajan. Valistuneen arvauksen periaatteella voidaan tutkia ehdokasgeenejä potilasryhmässä ja verrata alleelitaajuuksia terveeseen verrokki-ryhmään. Kytkeäntäanalyysillä kartoitetaan geenien lokusten sijaintia, sillä tekijäinvaihtoa (crossing over) tapahtuu tilastollisesti harvemmin lokusten sijaitessa lähekkäin.

Uusi massiivinen rinnakkaissekvensointitekniikka mahdollistaa kaikkien perimän geenien samanaikaisen läpiluennan nopeasti ja taloudellisesti. Tällä tekniikalla kaikkien perimän eksonien (proteiineja koodaavat alueet) läpiluenta on mahdollista eksomianalyysissa (koko eksomin sekvensointi). Koko genomien läpiluentakin onnistuu tutkimalla myös ei-koodaavat alueet (koko genomien sekvensointi). Rinnakkaissekvensoinnin rajoitteena on se, ettei isokokoisia geeninsisäisiä häviämiä (deleetioita) tai kahdentumia (duplikaatioita) voida tunnistaa. Myös kromosomien siirtymät (translokaatiot) ovat vaativia.

Pienen riskin geenivarianttien tunnistaminen edellyttää tuhansien potilaiden ja verrok-

**TAULUKKO 3.** Kasvunrajoitegeenien esiintymisen vertausta satunnaisissa syövässä ja oireyhtymissä.

Geeni	Satunnainen syöpä (kudostason virhe)	Oireyhtymä (peritty geenivirhe)
<i>APC</i>	Paksusuolisyöpä, mahasyöpä	Suvuittainen adenomatoottinen polyypitauti (FAP)
<i>BRCA1</i>	Munasarjasyöpä, harvoin rintasyöpä	Perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä
<i>BRCA2</i>	–	Perinnöllinen rintasyöpä
<i>CDH1</i>	Mahasyöpä, lobulaarinen rintasyöpä	Perinnöllinen mahasyöpä (diffuusi)
<i>CDK-N2A</i>	Eri karsinoomat	Suvuittain esiintyvä melanooma
<i>FH</i>	Kohdun leiomyooma	Periytyvä leiomyomatosis ja munuaissyöpä (HLRCC)
<i>MEN1</i>	Lisäkilpirauhasen tai aivolisäkkeen adenooma, haiman saarekesolukasvain	MEN 1 -oireyhtymä
<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	Paksusuolisyöpä, useat muut karsinoomat	Lynchin oireyhtymä
<i>NF1</i>	Melanooma, neuroblastooma, neurofibrosarkooma, gliooma	Neurofibromatoosi 1
<i>NF2</i>	Schwannooma, meningeooma	Neurofibromatoosi 2
<i>PTCH1</i>	Basaliooma, medulloblastooma	Gorlinin oireyhtymä
<i>PTEN</i>	Rinta-, kilpirauhas-, kohdunrunko- tai eturauhassyöpä	Cowdenin tauti
<i>RB1</i>	Retinoblastooma, osteosarkooma	Perinnöllinen retinoblastooma
<i>SDHD</i>	Paragangliooma, harvoin melanooma	Perinnöllinen paragangliooma
<i>SMAD4</i>	Paksusuoli-, ohutsuoli- tai mahasyöpä	Juveniili polyypitauti
<i>TP53</i>	Eri syövät	Li–Fraumenin syöpäoireyhtymä
<i>TSC1, TSC2</i>	Angiofibrooma, munuaissyöpä (harvoin)	Tuberoosiskleroosi
<i>VHL</i>	Munuaissyöpä (kirkas-solukarsinooma), hemangioblastooma	von Hippel–Lindaun tauti
<i>WT1</i>	Nefroblastooma (Wilmsin kasvain)	Nefroblastooma (Wilmsin kasvain)

Esimerkiksi *MLH1*:n ituratomutaatio altistaa suolistosyövälle (Lynchin oireyhtymä). Suomessa kaikista Lynchin oireyhtymä -tapauksista 60 %:ssa syynä on jokin kolmesta *MLH1*:n yleisimmästä mutaatiosta. Myös satunnaisessa paksusuolisyövässä syynä voi olla muutos *MLH1*-geenissä. Noin 10 %:ssa paksusuolisyövästä todetaan hankinnainen epigeneettinen *MLH1*:n hypermetylaatio, jossa *MLH1*-geenin toiminta on hiljentynyt.

## Ydinasiat

- ▶ Alttius perinnölliseen syöpään periytyy useimmiten vallitsevasti, ja yleensä kyseessä on suuren riskin alttiusgeeni.
- ▶ Suvuittaisen syöpäkasauksen syynä on tavallisesti keskisuuren riskin alttiusgeeni tai pienen riskin alttiusgeenien kertymä.
- ▶ Alle 35-vuotiaan naisen rintasyöpä ainoana suvussa saattaa johtua monitekijäisestä periytymisestä.
- ▶ Uuden sukupolven sekvensointitekniikka parantaa mahdollisuuksia löytää ennestään tuntemattomia, syövälle altistavia geenivariantteja.
- ▶ Kun suvun perinnöllinen geenivirhe tunnetaan, voidaan sukulaisten syöpäriskiä pienentää ja ennustetta parantaa.

kien aineistoja, joita analysoidaan genomilajuisissa assosiaatiotutkimuksissa. Niissä hyödynnetään genomissa tasaisin välein runsaina esiintyviä yhden emäksen polymorfismien (SNP) variantteja (19,40). Samoja tautigeenejä on todettu satunnaisissa ja perinnöllisissä syö-  
vissä (**TAULUKKO 3**).

## Syöpägeneettisestä tietämyksestä hyötyä klinikassa

Perinnöllisyyslääkäri tutustuu sukulaisten luvalla heidän sairaskertomustietoihinsa ja suunnittelee sukupuun perusteella geenitutkimukset. Joissakin tilanteissa riittää yhden tai muutaman geenin tutkiminen, mutta joissakin tilanteissa laajempi geenipaneeli katsotaan hyödylliseksi. Koska tutkimusmahdollisuudet ovat laajentuneet, joskus tutkimusvastauksena on ”variantti, jonka merkitystä ei vielä tiedetä” (variant of unknown significance, VUS).

VUS tarkoittaa sitä, ettei varmuudella tiedetä, onko kyseessä harmiton variantti vai sairautta aiheuttava (patogeeninen) muutos eli mutaatio. VUS-muutoksista ilmoittamiseen laboratorion lausunnossa on käytössä ohjeistus. Jo ennestään hyvin tunnetuista geeneistä,

kuten *BRCA*- ja *Lynch*-geeneistä, VUS-muutoksia todetaan kuitenkin suhteellisesti hyvin harvoin. Tietoa kartutetaan kansainvälisesti: laboratoriot keräävät löytämiään VUS-variantteja tietokantoihin, ja lääkärit julkaisevat tapausselestuksia. Erilaiset asiantuntijaryhmät, kuten InSiGHT ja ENIGMA Consortium arvioivat aktiivisesti ja luokittelevat VUS-variantteja. Kun tietämys lisääntyy, VUS-vastauksien suhteellinen osuus vähenee. Perinnöllisyyslääkäri ottaa neuvonnassa kantaa siihen, mitä todetun variantin merkityksestä nykyään tiedetään. Tarvittaessa asiaan palataan muutaman vuoden kuluttua.

## Lopuksi

Suvun syöpäalttiuden syynä olevan geenivirheen etsiminen alkaa sairaasta henkilöstä. Kun suvun geenivirhe on tiedossa, voidaan muuta sukua tutkia. Suuressa syöpäriskissä olevien sukulaisten toteaminen antaa mahdollisuuden ohjata oikeat henkilöt seurantaan ja syöpäriskiä vähentävään hoitoon. Toisaalta tutkimus vapauttaa seurannasta ne sukulaiset, jotka eivät seurannaa tarvitse, mikä säästää terveydenhuollon resursseja.

Geenitieto parantaa myös syöpäpotilaiden taudin kulun ennustamista ja voi antaa tietoa sopivasta lääkähoidosta. PARP1:n estäjät tehoavat munasarjasyöpäpotilaisiin, joiden syöpäsoluissa on *BRCA*-proteiinivaurio. Lynchin oireyhtymä on parempiennusteinen kuin muut suolistosyövät. Tulevaisuudessa lisääntynyt tietämys syöpägenetiikasta mahdollistaneekin täsmälääkehoitojen kehittämisen. Nykyään perinnölliset mutaatiot todetaan veren valkosolujen lymfosyyttien DNA:ta tutkimalla. Pelkästään kasvainkudokseen kohdistuvia testejä perinnöllisen muodon tunnistamiseksi ei toistaiseksi ole käytössä. ■

**MINNA KANKURI-TAMMILEHTO, LT,**  
perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri,  
kliininen opettaja

Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto  
Kliininen genetiikka, Medisiininen toimialue, Tyks

**JOHANNA SCHLEUTKER, FT, professori, yligeneetikko**

Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto  
Lääketieteellinen genetiikka, Tyks Mikrobiologia ja genetiikka, Tyks-Sapa-liikelaitos



## KIRJALLISUUTTA

1. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23:6445–70.
2. Zhang J, Walsh MF, Wu G, ym. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336–46.
3. Stoffel EM, Yurgelun MB. Genetic predisposition to colorectal cancer: implications for treatment and prevention. *Semin Oncol* 2016;43:536–42.
4. Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2016;43:548–53.
5. Petrovich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43:554–9.
6. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol* 2016;43:566–74.
7. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, ym. Neurofibromatoosipotilailla merkittävä syöpärisi. *Duodecim* 2016;132:673.
8. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:820–3.
9. Alimonti A, Carracedo A, Clohessy JG, ym. Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nat Genet* 2010;42:454–8.
10. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761–3.
11. Leminen A. Perinnöllisyyden merkitys gynekologisissa syövyissä – miten riskihenkilöt löydetään? *Duodecim* 2006;122:2394–400.
12. Haber DA, Settleman J. Cancer: drivers and passengers. *Nature* 2007;446:145–6.
13. Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–8.
14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
15. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78–81.
16. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355:1330–4.
17. Guled M, Knuutila S. Mikro-RNA:t ja syöpä. *Duodecim* 2013;129:1661–9.
18. Ji W, Sun B, Su C. Targeting MicroRNAs in cancer gene therapy. *Genes (Basel)* 2017;8. DOI: 10.3390/genes8010021.
19. Skol AD, Sasaki MM, Onel K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. *Breast Cancer Res* 2016;18:99.
20. Eerola H, Aittomäki K, Nevanlinna H. Perinnöllinen alttius rintasyöpään. *Suom Lääkäril* 2002;57:4695–700.
21. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143–53.
22. Ahmed M, Eeles R. Germline genetic profiling in prostate cancer: latest developments and potential clinical applications. *Future Sci OA* 2015;2. DOI: 10.4155/fso.15.87.
23. Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, ym. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001;84:704–8.
24. 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.
25. Karihtala P, Aittomäki K, Pöyhönen M. Perinnöllinen rintasyöpä. Julkaisussa: Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2015. Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2015 [päivitetty 7.11.2016], s. 69–72. <https://rintasyoparyhmyhdistys-avain.fi/hoitosuositus/>.
26. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM gene mutations in breast cancer: a meta-analysis of different measures of risk. *Genet Epidemiol* 2016;40:425–31.
27. Haanpää M, Pylkäs K, Moilanen JS, ym. Evaluation of the need for routine clinical testing of PALB2 c.1592delT mutation in BRCA negative Northern Finnish breast cancer families. *BMC Med Genet* 2013;14:82.
28. Hjelmborg JB, Scheike T. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2303–10.
29. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, ym. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366:141–9.
30. Laitinen VH, Wahlfors T, Saaristo L, ym. HOXB13 G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:452–60.
31. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, ym. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46:1103–9.
32. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, ym. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. *Eur Urol* 2017;71:417–25.
33. 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.
34. Stegeman S, Amankwah E, Klein K, ym. A large-scale analysis of genetic variants within putative miRNA Binding sites in prostate cancer. *Cancer Discov* 2015;5:368–79.
35. Vasen HF, Blanco I, Aktán-Collán K, ym. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–23.
36. Ligtenberg MJ, Kuiper RP. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112–7.
37. Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233–40.
38. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán 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.
39. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, ym. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:1453–86.
40. Kere J, Ripatti S, Perola M. Monitekijäisten tautien genetiikka. *Duodecim* 2010;126:2305–10.

## SIDONNAISUDEET

**Minna Kankuri-Tammilehto:** Apuraha (TYKS EVO-rahoitus), luentopalkkio (Turun Lääketiedepäivät, NOOS naisongkologit, Pfizer)  
**Johanna Schleutker:** Apuraha (Sigrid Juselius -säätiö, Syöpäsäätiö, Suomen Akatemia, NIH USA, TYKS EVO-rahoitus)

## SUMMARY

### Genetic predisposition to cancer

Regardless of being hereditary or sporadic, cancer is always essentially a genetic disease. In all cancers, the normal genomic regulation is disturbed, resulting in common cancer traits. Both germline and somatic mutations predispose to cancer. Currently, cancer genetics is only partly known, but advanced methodology enables effective scientific research and the discovery of new germline and somatic candidate mutations. Knowing the genetics of hereditary cancer adds understanding of sporadic cancer, as the same mutations appear in both hereditary and sporadic cancers. The carrier of the susceptibility gene for a hereditary cancer has a high lifetime risk of a malignant disease. In hereditary breast cancer, for example, the lifetime risk is at least 40%. In families with a known genetic predisposition to cancer, measures should be aimed at reducing the risk for cancer, the early recognition of cancer, and improving outcome.