

Annika Auranen

Perinnöllisen syöpäalttiuden tunnistamisella on merkitystä myös gynekologisten syöpien ehkäisyssä

Kahden yleisille syöville altistavan syöpäalttiusoireyhtymän geenit tunnistettiin 1990-luvun alussa. Perinnöllisen rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden aiheuttavat mutaatiot *BRCA1*- ja *BRCA2*-geeneissä (1). Perinnöllisen paksusuolisyöpäalttiuden, Lynchin oireyhtymän, joka altistaa merkittävästi kohdunrunkosyövällekin, taustalta löytyivät mutaatiot DNA:n duplikaatiovirheiden korjausjärjestelmän geeneissä, tärkeimpinä *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- ja *PMS2*-geenit (2). Mutaatioiden tunnistamisesta on kulunut jo yli kaksi vuosikymmentä, joten sekä kokemusta että tutkittua tietoa alttiusmutaation kantajien syöpään sairastumisen ehkäisemisestä on vuosien aikana kertynyt.

BRCA1- ja *BRCA2*-geenien mutaatioihin liittyy, geenin ja mutaation mukaan, 41–90 %:n riski sairastua rintasyöpään ja 8–62 %:n riski sairastua munasarjasyöpään (jolla tässä yhteydessä tarkoitetaan munasarja-, munanjohdin- ja vatsakalvolähtöistä erityisesti seroosia syöpää) 70 vuoden ikään mennessä (3). Arviot sairastumisriskistä vaihtelevat tutkitun väestön mukaan, mutta olennaista on, että elinikäinen sairastumisriski on tuntuvasti väestöriskiä suurempi. Niin suomalaiset kuin kansainvälisetkin ohjeistukset suosittelevat *BRCA*-geenien mutaatioiden kantajien rintojen vuosittaista kuvantamista, yleensä magneettikuvausta rintasyövän varhaiseksi toteamiseksi, sekä naisen niin halutessa myös riskiä pienentävää rintarauhaskudoksen poistoa (4).

Munasarjasyövän osalta seurannan ei toistaiseksi ole osoitettu vähentävän kuolleisuutta, sillä syöpä kehittyy nopeasti levinneeksi eikä sillä ole seulonnassa todettavaa esiastetta. Muta-

tion kantajien munasarjasyöpäsairastavuus lisääntyy jyrkästi 40 ikävuoden jälkeen, kun taas alle 40-vuotiaiden munasarjasyöpä on ollut harvinainen. Kansainväliset hoitosuosituksukset suosittelevatkin pääasiallisena riskiä vähentävänä toimenpiteenä munanjohtimien ja munasarjojen poistoa *BRCA1*-geenin mutaation kantajille viimeistään 40 vuoden ja *BRCA2*-geenin mutaation kantajille viimeistään 45 vuoden iässä (3,5,6).

Lynchin oireyhtymälle altistavan geenivirheen kantajuuteen liittyy geenistä riippuen 15–46 %:n riski sairastua paksusuolisyöpään, 43–57 %:n riski sairastua kohdunrunkosyöpään ja 10–17 %:n riski sairastua munasarjasyöpään (endometrioidi tai kirkassoluinen) 75 vuoden ikään mennessä (7). Muutaman vuoden välein tehtävillä paksusuolen tähystyksillä on mahdollista pienentää paksusuolisyöpäkuolleisuutta (8).

Kohdunrunkosyövän varhaiseen toteamiseen on suositeltu vuosittaista gynekologista tutkimusta yhdistettynä gynekologiseen kaiku-kuvaukseen sekä kohdun limakalvonäytteen ottamiseen 35 vuoden iästä alkaen. Näyttö seurannan hyödyllisyydestä ja kustannusvaikutavuudesta kuitenkin puuttuu (9,10). Kohdun ja munasarjojen poiston vaikutuksesta kohdunrunkosyöpäkuolleisuuteen ei ole tutkimusnäyttöä, mutta kansainväliset hoitosuosituksukset suosittelevat poistoa yli 40-vuotiaille naisille, jotka eivät enää toivo raskauksia (9,11).

Syöpäseulontaa suunniteltaessa apuna ovat seuraavat periaatteet: Mikäli syöpä kehittyy esiasteesta, voidaan esiasteita toteamalla ja hoitamalla estää syövän kehittyminen. Tällöin syöpäsairastavuus saadaan vähenemään. Mikäli

TAULUKKO. Suomalainen *BRCA*-geenien ja Lynchin oireyhtymä mutaationkantajien gynekologinen seurantasuositus.

	<i>BRCA1</i> -geenin mutaation kantaja	<i>BRCA2</i> -geenin mutaation kantaja	Lynchin oireyhtymä -mutaation kantaja
Käynnit naisten-tautien poli-klinikassa	1. Neuvontakäynti kun mutaatio todettu 2. Käynti viimeistään 40 vuoden iässä tai kun nainen toivoo riskiä vähentävää kirurgiaa 3. 40 vuoden iän jälkeen seurantakäynnit vuosittain, kunnes riskiä vähentävä kirurgia on tehty		
Riskiä pienentävä kirurgia	Munasarjojen ja munanjohti-mien poisto viimeistään 40 vuoden iässä	Munasarjojen ja munanjohti-mien poisto viimeistään 45 vuoden iässä	Kohdun ja munasarjojen poisto 45 vuoden iästä lähtien
Riskiä pienentävän kirurgian jälkeen	Ei seurantatarvetta. Yhdistelmähormonihoitoon liittyy rintasyöpäriskin lisääntyminen. Mikäli <i>BRCA</i> -geenin mutaation kan-tajalle tehdyn riskiä vähentävän kirurgian yhteydessä poistetaan myös kohtu, voidaan hormonihoito toteuttaa pelkällä estrogeenilla.		

syöpä pystytään toteamaan varhaisessa vaiheessa paikallisena, saadaan syöpään liittyvä kuolleisuus pienemään. Kolmas keino vähentää syöpään liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta on suunnitella keinoja, joilla syövän kehittymisen riskiä voidaan pienentää tai jopa kokonaan poistaa. Tällainen keino on esimerkiksi syöväälle alttiiden elinten kirurginen poisto.

Suomen Gynekologisen Onkologian Erikoislääkärit -pienryhmä on pohtinut edellä mainittujen alttiusergeenien mutaation kantajien seurantasuosituksia, jotka koskevat gynekologi-siin syöpiin sairastumista. Seurantasuosituk-sissa on pyritty huomioimaan sekä edellä esitetyt periaatteet että kansainväliset hoitosuositukset (**TAULUKKO**). Naisille, joilla todetaan ituradan *BRCA1*-, *BRCA2*-geenien tai Lynchin oireyhtymän mutaatio, pienryhmä suosittelee perinnöllisyytlääkärikäynnin jälkeen neuvontakäyntiä asiaan perehtyneellä gynekologilla oman alueen erikoissairaanhoidon poliklinikassa. Neuvontakäynnin tarkoituksena on informoida naista sairastumisriskiä vähentävistä tekijöistä, perhesuunnitteluun liittyvistä asioista sekä riskiä vähentävästä kirurgiasta ja sen suositellusta ajankohdasta.

Munasarjojen ja munajohtimien poistoa suositellaan *BRCA1*-mutaationkantajille 40 vuoden ja *BRCA2*-mutaationkantajille 45 vuoden iässä. Munasarjojen poiston on todettu pienentävän merkitsevästi, jopa puolittavan, myös rintasyövän riskin (9). Toimenpiteen jälkeen mutaation kantajilla on vähäinen, alle 5 %:n riski sairastua vatsakalvolähtöiseen syöpään,

joka ei kuitenkaan ole estettävissä kirurgialla tai seurannalla (3). Hormonihoito on mahdollista riskiä pienentävän kirurgian jälkeen (12,13). Vaikka kohtu sinällään ei ole *BRCA*-geenien mutaatioiden kantajuuden yhteydessä riski-elin, helpottaa kohdunpoisto hormonihoitoon toteuttamista munasarjojen kirurgisen poiston jälkeen, sillä rintasyöpäriskiä lisäävää keltarauhashormonia ei tarvitse liittää hormonihoitoon (13).

Lynchin oireyhtymä -mutaation kantajia in-formoidaan kohdun ja munasarjojen poistosta sairastumisriskiä pienentävänä toimenpiteenä, jota suositellaan 45–50-vuotiaille.

Neuvontakäynnillä on tärkeää tukea henki-sesti mutaation kantajaksi osoittautunutta naista ja pyrkiä vähentämään hänen huolestumistaan. Neuvontakäynnin suositukset kirja-taan sairaskertomukseen, josta ne ovat helposti asianomaisen katsottavissa. Ennen 40 vuoden ikää ei suositella erikoissairaanhoidossa tapah-tuvia, rutiinimaisia seurantakäyntejä.

Seuraavaa käyntiä erikoissairaanhoidossa suositellaan viimeistään 40 vuoden iässä tai kun nainen on halukas riskiä vähentävään kirurgiaan. Niille naisille, jotka 40-vuotiaina eivät vielä toivo riskiä pienentävää kirurgiaa, tulee tehdä yksilöllinen seurantasuunnitelma, ja heidän osaltaan vuosittainen seurantakäyn-ti erikoissairaanhoidossa on todennäköisesti perusteltua. Lynchin oireyhtymä -mutaation kantajien osalta tilanne on yksinkertaisempi, sillä kohdun limakalvon tilaa pystytään seuraamaan polikliinisesti otettavan limakalvonäyt-

teen avulla, ja kehittyvä kohdunrunkosyöpä oireilee yleensä vuotohäiriöin jo taudin varhaisvaiheessa.

BRCA-geenien mutaatioiden kantajien tiheälläkään seurannalla ei toistaiseksi ole pystytty vähentämään heidän kuolleisuuttaan muna-

sarjasyöpään, eikä seurantaan voida pitää riskiä pienentävän kirurgian kaltaisena vaihtoehtona (6). Seurannan yhtenä tavoitteena onkin turvata, että pääsy riskiä pienentävään kirurgiaan tapahtuu saumattomasti, kun nainen päätyy tähän ratkaisuun. ■



ANNIKA AURANEN, dosentti, osastonylilääkäri
Tays, naistentautien ja synnytysten vastualue
Suomen Gynekologisen Onkologian
Erikoislääkärit -pienryhmän jäsen

SIDONNAISUUDET

Luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Roche, Sobi, Tesaro), muut sidonnaisuudet (Gynecon Oy toimitusjohtaja, Gynecon Oy omistajaosakas)

KIRJALLISUUTTA

1. Weber BL. Susceptibility genes for breast cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1523–4.
2. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, ym. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996;2:169–74.
3. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018 – October 3.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.
4. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2018. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. <https://rintasyoparyhmayhdistysavain-fi-bin.directo.fi/>.
5. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, ym. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103–10.
6. Management of women with a genetic predisposition to gynaecological cancers. Scientific impact paper no. 48. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip48.pdf.
7. Möller P, Seppälä TT, Bernstein I, ym. Cancer risk and survival in path MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*, julkaistu verkossa 28.7.2017. DOI 10.1136/gutjnl-2017-314057.
8. Möller P, Seppälä T, Bernstein I, ym. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2017;66:464–72.
9. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 3.2017 – October 10.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
10. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:437–44.
11. 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.
12. Leminen A. Perinnöllisyyden merkitys gynekologisissa syövässä – miten riskihenkilöt löydetään? *Duodecim* 2006;122:2394–400.
13. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, ym. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol*, julkaistu verkossa 19.4.2018. DOI 10.1001/jamaoncol.2018.0211.