

Nina Mars, Tuomo Meretoja, Elisabeth Widén ja Samuli Ripatti

## Rintasyöpäriskin arviointiin uusia genomityökaluja

Tutkimukset viimeksi kuluneen vuosikymmenen ajalta ovat osoittaneet rintasyövän perinnöllisen alttiuden monimuotoisuuden. Yksittäisten merkittävien rintasyövän alttiusgeenien mutaatioita seulotaan ja valikoitujen potilaiden osalta myös hyödynnetään, mutta testauskriteerit täyttävistäkin vain noin kuu-  
dennekselta löydetään tällainen mutaatio. Sairastumisriskin arvioimiseksi on viime vuosina kehitetty moniin tauteihin polygeenisii riskisummia – tehokkaita algoritmeja, jotka huomioivat riskitekijöitä perimänlaajuisesti. Suuri rintasyövän polygeeninen riski lisää rintasyöpäriskiä huomattavasti ja rikastuu yksittäisten mutaatioiden tapaan sukuihin. Siksi rintasyövän geneettisen riskinarvioinnin tulisi olla nykyistä kokonaisvaltaisempaa. Polygeenisen riskiarvion lupaavimmat käyttökohteet ovat naisten, joiden rintasyöpäriski on suuri, tunnistaminen rintasyöpäpotilaiden lähisukulaisten joukosta, sekä yksittäisten merkittävien mutaatioiden kantajien riskiarvion tarkentaminen.

**R**intasyöpään, naisten yleisimpään syöpään, sairastuu vuosittain noin 5 000 suomalaisnaista (1). Vaikka sairastuneiden elossaolo-osuus on varsin suuri, viiden vuoden elossaolo-osuus jopa 91 %, on rintasyöpä naisten yleisin kuolemaan johtava syöpätyyppi. Ikävakioidun ilmaantuvuuden ennustetaan lisääntyvän 8 % ja tapausmäärien peräti 21 % vuoteen 2035 mennessä, muun muassa väestön ikääntymisen myötä.

Rintasyöpä on monitekijäinen sairaus, sen kehittymiseen vaikuttavat perinnöllisyys, ympäristö- ja elintapariskitekijät sekä sattuma. Rintasyövän keskeisiä elintapariskitekijöitä ovat esimerkiksi ylipaino, vaihdevuosien pitkäkestoinen hormonihoito sekä lisääntymiskäytännön liittyvät tekijät, kuten ensisynnytys myöhäisellä iällä ja pieni lapsiluku (2). Näiden tekijöiden vaikutus ilmenee etenkin väestötasolla – yksilötasolla merkitys on sairastumisalttiuden ennustamisen kannalta vähäisempi (3).

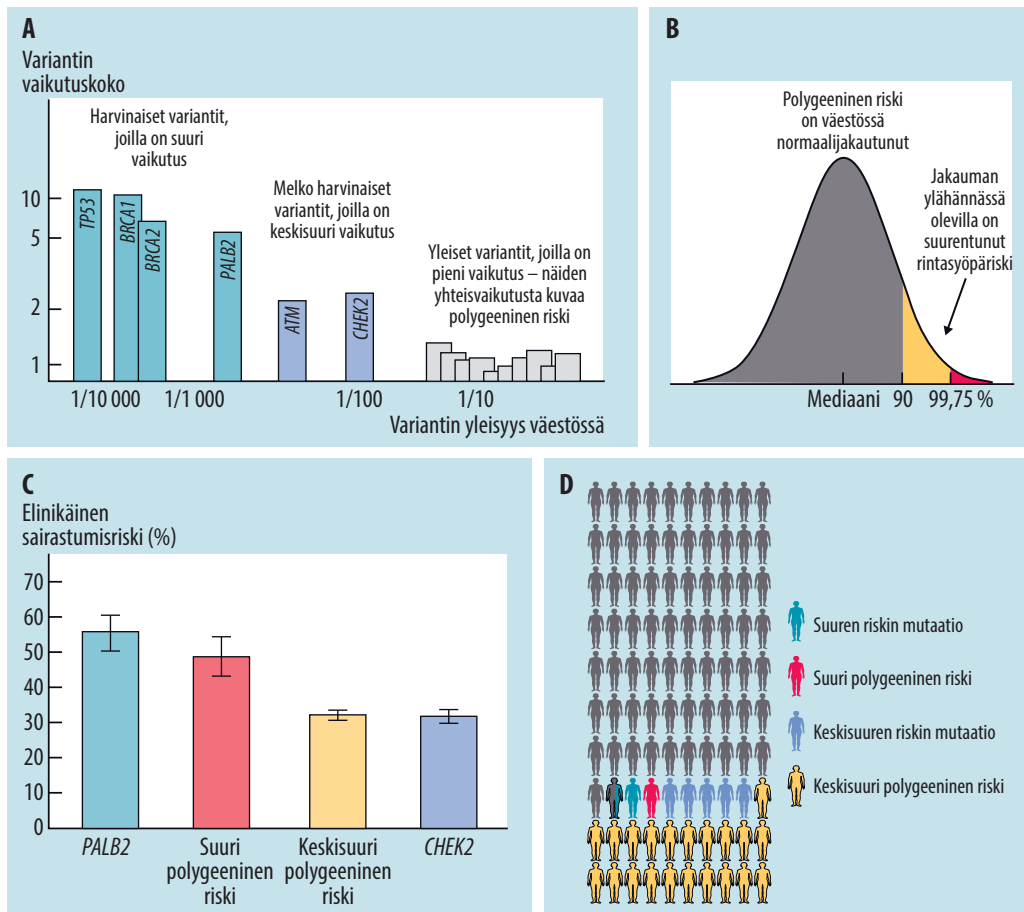
Perinnöllinen alttius on rintasyövän riskitekijöistä merkittävin niin yksilötasolla kuin väestössäkin. Keskitämme tässä katsauksessamme naisten rintasyöpään, erityisesti viimeaikaisiin ja kliinisesti kiinnostaviin edistysaskeleisiin

rintasyövän perinnöllisen alttiuden kartoittamisessa.

### Perinnöllisen rintasyöpäalttiuden kartoittaminen on jo arkipäivää

Tunnetuimmat rintasyöpäalttiuteen liittyvät ituratamutaatiot sijaitsevat geneeissä *BRCA1* ja *BRCA2*, joihin liittyy jopa yli 70 %:n elinikäinen rintasyöpäriski (4,5). Muita tunnettuja rintasyöpäriskin vaikuttavia alttiusgeenejä ovat esimerkiksi *PALB2*, *TP53*, *CHEK2* ja *ATM* (5,6). Rintasyöpään sairastuneelta kartoitetaan suvussa todetut syöpätapaukset. Ennalta määrättyjen kliinisten kriteerien täytyessä potilaalle suositellaan perinnöllistä rintasyöpä- tai munasarjasyöpäalttiutta kartoitettavaa geenitestausta sekä perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota (7–9). Niiden lisäksi, joiden lähisuvussa on voimakas syöpärasite, geenitestausta suositellaan Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) myös esimerkiksi kaikille alle 40-vuotiaana rintasyöpään sairastuneille naisille.

Mikäli potilaalla todetaan patogeeninen mutaatio, noudatetaan kuvantamisseurannan ja



**KUVA 1. A.** Rintasyövän alttiusgeenien luokittelua vaikutuskoon (kerroinsuhde, odds ratio) ja yleisyyden perusteella. Suurivaikutteiset variantit ovat yleensä pienivaikutteisia harvinaisempia. Yhdistettäessä tieto pienivaikutteisista varianteista läpi genomien (B) voidaan kuitenkin tunnistaa naisia, joiden rintasyöpäriski on rinnastettavissa nykyjärjestelmässä testattavien mutaatioiden aiheuttamaan riskiin (C). D. Kunkin geneettisen riskitekijän yleisyys saataa rintasyöpään sairastunutta kohti osoittaa, että suuri polygeeninen riski koskettaa näistä suhteellisesti suurinta osaa. Käytännössä tällaista jäykkää erottelua tulisi välttää ja huomioida nämä geneettiset riskitekijät yhdessä. Esitetyt luvut perustuvat kirjallisuuteen (5,6,12). Ylimmän 0,25 %:n hännän vaikutukset ovat aiemmin julkaisemattomia tuloksia ja perustuvat viitteessä (12) esiteltyyn aineistoon ja menetelmiin.

riskiä vähentävän kirurgian osalta vakiintuneita suosituksia (7,10). Suositukset vaihtelevat alttiusgeenin mukaan, ja niihin vaikuttaa etenkin se, onko geenin rintasyöpäriski suuri tai keski-suuri. Etenkin riskiä vähentävien toimenpiteiden, kuten rintojen ehkäisevän poiston, vaikutuksesta riskin pienenemiseen on eniten seurantatutkimusnäyttöä patogeenisten *BRCA1/2*-mutaatioiden osalta (11). Päätös ehkäisevistä toimista on siten erityisen vaativa keski-suuren riskin mutaatioiden yhteydessä, esimerkiksi *CHEK2*-mutaation kantajien osalta.

Melko harvalta perinnöllisen rinta- ja munasarjasyövän geenipaneelitestauksen kriteerit

täyttävistä naisista löytyy sairastumiseen liittyvä mutaatio. Esimerkiksi viime ja edellisvuonna HUS:ssa tehdyistä mutaatiokartoituksista alle viidennekseltä potilaista löytyi suuren tai keski-suuren riskin mutaatio. Todetun geenivirheen kantaja ei lisäksi välttämättä koskaan sairastu syöpään. Lähes kolmannes patogeenisen *BRCA1/2*-mutaation kantajista ei elinikään sairastu rintasyöpään (4). Vastaavasti esimerkiksi *CHEK2*-mutaatiota kantavista naisista kaksi kolmesta ei sairastu (12).

Rintasyövän perinnölliset alttiustekijät ovat hyvin monimuotoisia, minkä tutkimukset ovat etenkin viimeksi kuluneen vuosikymmenen ai-

kana osoittaneet. Näiden tietojen hyödyntäminen kliinisessä työssä onkin pian ajankohtaista. Lupaavimmat käyttökohteet ovat naisten, joiden rintasyöpäriski on suuri, tunnistaminen rintasyöpäpotilaiden lähisukulaisten joukosta sekä riskiarvion tarkentaminen, kun henkilö kantaa tunnettujen rintasyövän alttiusgeenien keskisuuri- tai suurivaikutteisia patogeenisia variantteja (elinikäinen sairastumisriski yli 20 %) (5). Ennen näiden käyttötarkoitusten tarkempaa tarkastelua esittelemme kuitenkin koko perimän kattavaa analyysia, jolla mitataan polygeenistä riskialttiutta.

## Polygeeninen rintasyöpäalttius

Suuria potilas- ja verrokkimääriä tarkastelemalla on voitu osoittaa, että harvinaisten suurivaikutteisten mutaatioiden lisäksi myös väestössä yleisesti ilmenevät geenivariantit vaikuttavat rintasyöpäriskiin. Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on tunnistettu yli 180 rintasyöpään liittyvää perimän aluetta, jotka liittyvät lukuisiin biologisiin prosesseihin, kuten solun kasvua ja korjausmekanismeja sääteleviin toimintoihin (13,14). Näissä genomi määritetään mikrosiruteknologiaa hyödyntämällä, mikä mahdollistaa satojen tuhansien geenimerkkien yhtäaikaisen määrittämisen tarkasti ja edullisesti.

Tällä tavalla löydettyjen varianttien vaikutus sairastumisriskiin on useimmiten pienempi kuin rintasyövän geenipaneelitestauksessa tutkittavien varianttien (KUVA 1). Vaikka yksittäisen variantin vaikutus on melko pieni, kantaa jokainen henkilö genomissaan suuren määrän tällaisia variantteja (15). Osa varianteista altistaa rintasyöväälle, osan vaikutus on suojaava. Kokoamalla tieto näistä yksilöllisistä yhdistelmistä päästäänkin varsin huomattavalla tavalla erottelemaan naisia rintasyöpäriskin perusteella (16–20). Varianttien yhteisvaikutusta voidaan mitata polygeenisellä riskisummalla. Siinä yksilön kantamat variantit summataan siten, että kukin variantti saa painokertoimensa laadukkaasta genominlaajuisesta assosiaatiotutkimuksesta.

Yksilöllisen riskin määrittämiseksi summa suhteutetaan taustaväestöön. Riskiä voidaan

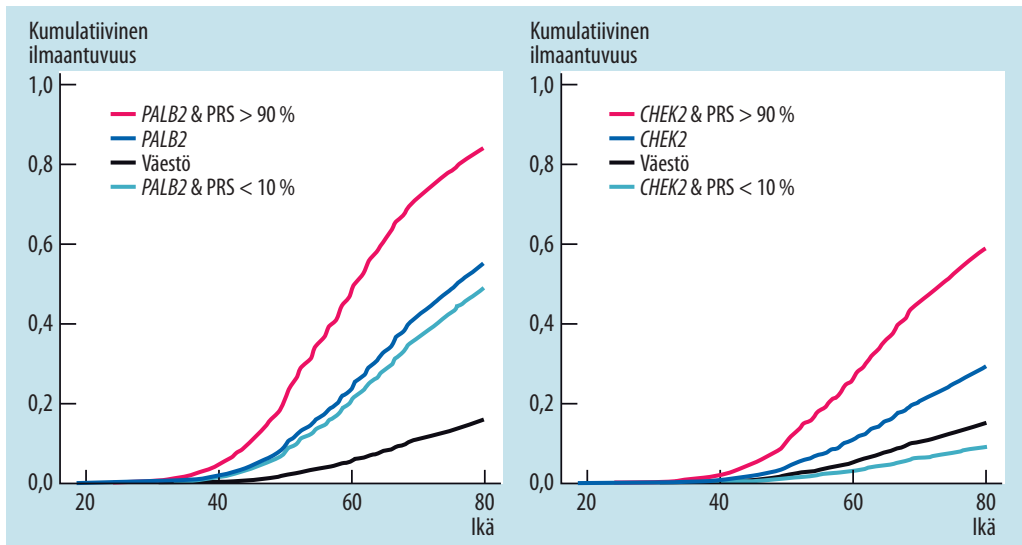
kuvata suhteellisena riskin suurenemisena kasvukäyrätulkinnasta tutulla keskihajonta-asteikolla tai esimerkiksi taustaväestöön suhteutettuna persentiilinä. Polygeenisen riskisumman ylimpään kymmenykseen kuuluvien naisten rintasyöpäriski on keskimääräiseen naisväestöön verrattuna lähes 2,5-kertainen ja rinnastuu keskisuuren riskin mutaatioihin, kuten *CHEK2*-geenin mutaatioihin (12,17,18).

Verrattuna *CHEK2*-mutaatioihin tällainen suurentunut polygeeninen riski koskettaa kuitenkin moninkertaista määrää naisia. Ylintä häntää kohti riski suurenee jopa yli nelinkertaiseksi (17). Elinaikainen riski on yli 40 % eli lähellä suuren riskin mutaatioita (KUVA 1). Naisille, joiden polygeeninen riski on suuri, olisi siten perusteltua suositella kokonaisarvion perusteella esimerkiksi seurannan osalta samanarvoista kohtelua kuin yksittäisten mutaatioiden kantajille, joiden riskitaso on vastaava.

Sadasta rintasyöpäpotilaasta vajaat kaksi kantaa suuren riskin mutaatiota, arviolta viisi keskisuuren riskin mutaatiota ja reilun viidenneksen polygeeninen riski on suurentunut (KUVA 1). Rintasyövän voimakkaankin perheittäisen kasautumisen taustalta löytyy melko harvoin sairastumiset selittävä suurivaikutteinen mutaatio. Osassa tällaisista perheistä sairastumisriskin voidaan arvioida selittyvän hyvin suurella polygeenisellä riskillä. Sairastumisriskiin merkittävästi vaikuttavan syyn löytyminen voi huojentaa perhettä ja sukua. Polygeeninen riskisumma toisi samalla lisätyökälun terveiden sukulaisten riskin parempaan arviointiin, perinnöllisyysneuvontaan ja mahdollisiin seulon-tatoimenpiteisiin.

## Polygeeninen riski yhdistettynä tietoon tunnetuista alttiusgeneistä

Vaikka keskisuuri- ja suurivaikutteisten mutaatioiden kantajien rintasyöpäriski on kohonnut, on vaativaa arvioida ennalta, ketkä kantajista ovat suurimmassa sairastumisriskissä. Polygeeninen riski auttaisi merkittävästi tässä arvioissa, sillä polygeeninen riskisumma toimii mutaatiokantajissa samalla lailla kuin väestössä: suuri polygeeninen riski lisää sairastumisriskiä ja pieni vastaavasti liittyy pienempään sairastumisris-



**KUVA 2.** Polygeeninen riskisumma (PRS) toimii mutaation kantajissa samalla lailla kuin väestössä: suurentunut polygeeninen riski lisää sairastumisriskiä, pieni liittyvä vastaavasti pienempään sairastumisriskiin. Polygeenisen riskin sisällyttämisestä riskiarvioon olisi hyötyä etenkin keskikorkean riskin mutaation kantajille, kuten *CHEK2*-kantajille, sillä suuri polygeeninen riski nostaa heidät suuren riskin mutaation kantajien riskitasolle ja pienen polygeenisen riskin henkilöiden riski puolestaan on väestötasoa hieman pienempi.

kiin (4,12,21,22). Koska mutaation kantajien sairastumisen ennakkotodennäköisyys on suurempi, on riskiarvion tarkentamisesta suurempi välitön hyöty.

Havainto tehtiin ensimmäisen kerran *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien osalta, mutta viime vuosina näyttöä on kertynyt myös muistakin geeneistä (21–25). Keskisuuren riskin *CHEK2*-geenin vaikutus osoitettiin ensimmäisen kerran suomalaistutkijoiden vetämänä (22). Sittemmin asiaa on tarkasteltu kattavasti sekä *CHEK2*- että *PALB2*-geenien osalta 120 000 suomalaisnaisen aineistossa osana FinnGen-hanketta (kuva 2) (12).

*CHEK2*- ja *PALB2*-geenejä on tutkittu runsaasti Suomessa, sillä *PALB2*-geenin suuren riskin varianttia c.1592delT esiintyy lähes yksinomaan suomalaisissa, ja mutaatiota esiintyy noin 0,3 %:lla väestöstä (12). Potilaalta löytyy mutaatio noin 1 %:ssa rintasyöpätapauksista (12,26). Myös *CHEK2*-geenin keskisuuren riskin mutaatio c.1100delC on rikastunut Suomeen, ja kantajia on noin 1,25 % väestöstä (12,27).

Polygeenisen riskin sisällyttämisestä riskiarvioon olisi hyötyä etenkin keskisuuren riskin mutaation kantajille, sillä suuri polygeeninen riski lisää heidän riskiään suuren riskin mutaa-

tion kantajia vastaavaksi. Jos tällainen henkilö kantaa riskiä lisääviä variantteja keskimääräistä vähemmän eli hänen polygeeninen riskinsä on pieni, ei riski poikkeakaan muusta väestöstä.

Tautikohtaisen polygeenisen riskin vaikutus suurivaikutteisten mutaatioiden kantajiin ei rajoitu rintasyöpään, vaan vastaavaa on havaittu esimerkiksi perheellisen hyperkolesterolemian mutaatioiden kantajien sekä Lynchin oireyhtymän osalta. Jälkimmäiseen liittyy muun muassa suurentunut kolorektaalisyövän riski (21).

### Askel kohti yksilöllistä, riskiperustaista rintasyöpäseulontaa

Seulonnan ensisijaisena tavoitteena on pienentää rintasyöpäkuolleisuutta havaitsemalla syöpä mahdollisimman varhain. Järjestelmää suunniteltaessa on pyritty huomioimaan myös mahdolliset haitat kuten yli diagnostiikasta johtuvat ongelmat. Optimaalisesta seulontajärjestelmästä ei ole kansainvälistä yhteisymmärrystä, mikä onkin johtanut suuriin eroihin seulontasuosituksissa maiden välillä ja Yhdysvalloissa jopa maan sisällä (28).

Suomessa kansallinen rintasyöpäseulonta on ikäperustaista, ja naiset kutsutaan mam-

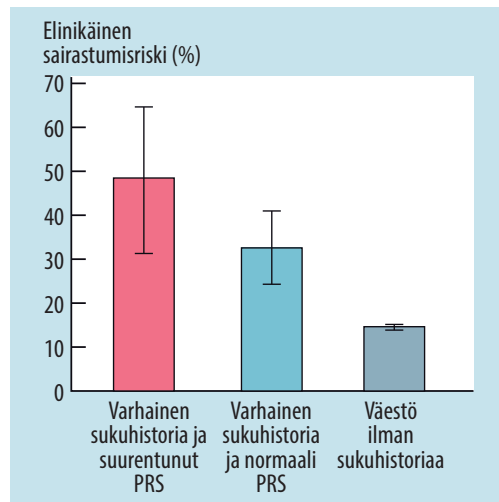
mografiaseulontaan kahden vuoden välein ikävuosien 50 ja 69 välillä. Nykyisin rintasyöpää seulotaan riskiperustaisesti henkilöiltä, joilla on todettu merkittävä patogeeninen mutaatio rintasyövän alttiusgeenissä. Lisäksi lähisukulaisen poikkeuksellisen varhaisella iällä todettu rintasyöpä tai runsaat rintasyöpätapaukset lähisuvussa ovat perusteita harkita yksilöllistä, riskiperusteista rintasyöpäseulontaa.

Polygeenisen riskitason huomioiva riskiperustainen rintasyöpäseulonta saattaisi parantaa hyötyjen ja haittojen tasapainoa suhteessa ikäperustaiseen seulontaan (29–32). Kliininen monikeskustutkimus WISDOM rekrytoi riskiperustaisen rintasyöpäseulonnan kattavaksi arvioimiseksi parhaillaan sataatuhatta naista testatakseen tehoa ja haittoja sekä arvioidakseen tutkittavien kokemuksia seulonnasta (29). Polygeeninen riskisumma on yksi keskeisistä huomioitavista riskitekijöistä, ja riskiarvio ohjaa etenkin seulonnan aloitusikää sekä seulontatiheyttä. Suuri polygeeninen riski liittyy niin rintasyövässä kuin monissa muissakin kansansairauksissa keskimääräistä varhaisempaan sairastumisikään (18).

Seulontaikään mennessä, eli 50 ikävuoden kohdalla, noin 2 %:lla Suomen naisväestöstä on todettu rintasyöpä (33). Kun vastaava rintasyövän esiintyvyys suhteutetaan polygeenisen riskin eri tasoille, voisi polygeenisen riskiarvion perusteella olla aihetta aloittaa viidennekselle naisista seulonta lähes viisi vuotta varhemmin ja noin viidenneksen osalta seulonnan aloitusta voitaisiin viivästyttää tai harventaa seulontaa (18). Ymmärrys laajamittaisen yksilöidyn rintasyöpäseulonnan vaikutuksista karttuu lähivuosina.

### Miksi sukuhistorian selvitys ei riitä?

Sukuhistoria on keskeinen työkalu rintasyöpäriskiä arvioitaessa. Sen avulla kartoitetaan niin väestön kuin mutaation kantajienkin sairastumisriskiä. Sukuhistorian osalta selvitetään mahdollisuuksien mukaan rintasyöpään sekä muihin syöpiin sairastuneiden sukulaisten määrä, sukulaisuusaste sekä sairastumisikä. Sukuhistorian selvittämisen hyödyt on osoitettu vakuuttavasti, mutta siihen liittyy kuitenkin



**KUVA 3.** Nuorena rintasyöpään sairastuneen lähisukulaisen rintasyöpäriski on usein suurentunut. Polygeeninen riskisumma (PRS) auttaisi tarkentamaan myös näiden naisten rintasyöpäriskin arviointia. Kuvassa nähdään elinikäinen sairastumisriski polygeenisen riskin eri tasoilla, kun naisen ensimmäisen asteen sukulainen on sairastunut alle 45-vuotiaana (12). Suurentunut PRS viittaa naisiin, joiden PRS on jakauman ylimmissä kymmenyksessä.

epätasällisyyttä, selvitys voi olla työlästä ja hyödyt pienissä suvuissa rajallisia.

Koska sukuhistorian kartoittaminen on vaikiintunut työkalu perinnöllisen sairastumisalttiuden mittaamiseen, on perusteltua pohtia, mitä kliinistä lisäarvoa polygeenisen riskin mittaaminen kokonaisuuteen tuo. Polygeenisen riskisumman on osoitettu täsmentävän huomattavasti rintasyövän riskiarviota lähisukulaisissa (KUVA 3) (12,22,31). Se ei kuitenkaan korvaa sukuhistorian selvitystä, vaan menetelmät itse asiassa täydentävät toisiaan. Syitä tähän on useita. Sukuhistoria ei yksilöi, vaan antaa kaikille saman sukulaisuusasteen läheisille saman riskituloksen. Vaikka polygeeninen riski kuvaa yksilön geneettisiä ominaisuuksia sukuhistoriaa täsmällisemmin, poimii sukuhistoria esimerkiksi toistaiseksi tuntemattomia geneettisiä riskitekijöitä sekä perheen yhteisten ei-geneettisten tekijöiden vaikutusta.

### Kehittyvä polygeeninen riskisumma

Rintasyövän perinnöllisen alttiuden ymmärrys on ensimmäisten genomilaajuisten asso-

## Ydinasiat

- ▶ Polygeenisen riskiarvion avulla voidaan tunnistaa naisia, joiden riski sairastua rintasyöpään on selvästi suurentunut.
- ▶ Väestössä yhdellä naisella kymmenestä riski on vähintään samansuuruinen kuin keskisuuren rintasyöpäriskin alttiusgeenien mutaatioiden kantajilla.
- ▶ Polygeenisellä riskiarviolla voidaan tarkentaa merkittävien alttiusgeenien mutaatioiden kantajien riskiarviota.
- ▶ Polygeenisellä riskiarviolla voidaan paremmin tunnistaa rintasyöpäpotilaiden lähisukulaisten joukosta ne naiset, joiden rintasyöpäriski on suuri.

siaatiotutkimusten jälkeen kehittynyt reilun vuosikymmenen aikana valtavin askelin (34). Laajoista tutkimuksista saadun genomitiedon pohjalta luotu polygeeninen riskisumma on kuitenkin mittari, joka aika ajoin tarkentuu uuden tiedon myötä ja riskialgoritmien kehittyessä.

Sisällyttämällä polygeeniseen riskisummaan suurempi määrä variantteja eli suurempi määrä geneettistä informaatiota päästään usein parempaan ennustuskykyyn (17,35,36). Tämä pätee myös rintasyövässä, jonka osalta ainakin suomalaisväestössä koko perimän huomioon ottavat algoritmit ennustavat rintasyöpäalttiutta selvästi paremmin kuin yksittäisiin variantteihin perustuvat vanhemmat riskilaskurit (12). Viimeisimmät edistysaskeleet ovat varianttimäärän lisääntymisen ohella tapahtuneet etenkin varianttien tilastollisen mallinnuksen saralla (37,38). Riskisumman rakennusmateriaalina toimivien genominlaajuisten assosiaatioanalyysien lisääntyessä päästään yhä tarkempiin ennustuksiin.

Vaikka polygeeninen riskisumma erottelee naisia riskin perusteella tehokkaasti, on menetelmällä myös rajoitteensa. Toistaiseksi summat kattavat väestössä harvinaiset patogeeniset mutaatiot vielä vajavaisesti, mutta tilanne toki paranee laboratorio- ja laskennallisten teknologioiden kehittyessä. Algoritmit on lisäksi kehitetty käyttämällä lähinnä eurooppalaistaustaisia

geneettisiä aineistoja, jolloin ne tunnistavat selvästi heikommin esimerkiksi aasialais- ja afrikkalaistaustaisia henkilöitä, joiden riski on suuri (39).

Polygeenisiä riskisummaa luotaessa riittää, että variantti on vahvasti sidoksissa päätetapah-tumaan, vaikka tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Nykyisin rintasyövän polygeeninen riskisumma on yleisen rintasyöpäalttiuden mittari (17,18). Käynnissä olevissa tutkimuksissa pyritään kuitenkin etsimään geneettisiä alttiustekijöitä, joiden avulla riskiarviota voitaisiin laajentaa rintasyövän erilaisten histopatologisten ja biologisten alatyypin alttiuden ennustamiseen.

Rintasyöpään jo sairastuneen suuri polygeeninen riski ennustaa kohtalaisesti myös kontralateraalisen terveen rinnan syöpäriskiä (12,40). Tältä osin riskinarviointiin löytyy varsin vähän muita keinoja, mutta löydöksen kliinisistä käytömahdollisuuksista tarvitaan lisätutkimuksia. Polygeenisen riskin vaikutuksesta rintasyöpäpotilaan ennusteeseen tiedetään toistaiseksi melko vähän.

## Polygeeninen riskiarvio osaksi nykyjärjestelmää

Riskiarviot ovat keskeisiä rintasyövän varhaisessa tunnistamisessa ja ennusteen parantamisessa. Siksi perinnöllisen riskin kokonaisvaltaisempi arvio voitaisiin tuoda olemassa olevien riskinarviointityökalujen rinnalle niihin tilanteisiin, joissa rintasyöpäriskin arviointi on vaativaa (19,32). Tällaisia tilanteita ovat etenkin suuren riskin henkilöiden tunnistaminen rintasyöpäpotilaan sukulaisten joukosta sekä yksittäisten merkittävien mutaatioiden kantajien sairastumisriskin arviointi.

Laadukkailla suomalaisilla biopankkiaineistoilla tehtävä tutkimus on avainasemassa, jotta suomalaisten geneettiset ominaispiirteet tulevat huomioituksi ja jotta tutkimustietoa voitaisiin hyödyntää suomalaisessa terveydenhuollossa. Polygeenisen riskisumman laskeminen perustuu ituradan varianttien tunnistamiseen genomien sekvensoinnilla tai DNA-mikrosiruanalytiikalla, joka on pitkään ollut tutkimuskäytössä, muttei vielä ole saatavilla



sairaalalaboratoriosta. Kattavan genomitiedon tuominen kliniseen käyttöön vaatisi siten sekä terveydenhuollon valmiutta että riittävää koulutusta (32,41). Lisäksi potilaiden toiveet, selkokielen tiedotus ja keskustelu genomidatan merkityksestä ovat avainasemassa. Helppokäyttöisiä sähköisiä työkaluja genomitiedon kommunikointiin kehitetään aktiivisesti.

## Lopuksi

On muistettava, että polygeenisen riskin laskeamisessa ei ole kyse diagnostisesta testistä vaan ennakoivasta geenitestauksesta, joka perustuu todennäköisyyksiin sairastumisriskeistä. Tulkinta ei kuitenkaan oleellisesti poikkea haitallisten suurivaikutteisten mutaatioiden kantaajuuden merkityksen tulkinnasta. Suurimpana erona on, että kukin henkilö sijaitsee jossakin kohdassa polygeenisen riskin jatkumoa.

Koska suuri polygeeninen riski rikastuu suurivaikutteisten mutaatioiden tapaan perheisiin, on tärkeää luoda järjestelmällinen toimintatapa, jolla mutaatioiden rinnalla kartoitetaan myös polygeeninen riski. Nykyisin osa suuren riskin potilaista päätyy eriarvoiseen asemaan, koska järjestelmä ei kykene arvioimaan heidän perinnöllistä sairastumisalttuitaan riittävän kattavasti. Suuren riskin potilaiden tulisi saada yhtäläistä kohtelua riippumatta tekijöistä, joiden perusteella he ovat suureen sairastumisriskiin päätyneet.

Lisäymmärrystä tarvitaan etenkin kattavan geneettisen riskiarvion ja yksilöidyn rintasyöpäseulonnan kokonaisvaikutuksesta. On kuitenkin varsin todennäköistä, että oikein implementoituna genomilaajuinen riskiarvio vähentäisi niin rintasyöpäkuolleisuutta kuin terveydenhuollon kuluja kohdentamalla hoidot ja seulonnat niistä paremmin hyötyville. ■

### NINA MARS, LT, LuK (tilastotiede)

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto  
Twitter: @ninajmars

### TUOMO MERETOJA, LT, dosentti, ylilääkäri, linjaohjaja

HUS, Syöpäkeskus, rintarauhaskirurgian yksikkö

### ELISABETH WIDÉN, LT, dosentti

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto

### SAMULI RIPATTI, FT, professori

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto  
Kansanterveystieteen osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto  
Broad Institute of MIT and Harvard  
Twitter: @samrip

### VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

### SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Pitkaniemi J, Malila N, Virtanen A, ym. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja 93. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2020.
2. Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, ym. Population-attributable risk proportion of clinical risk factors for breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1228–36.
3. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, ym. Long-term accuracy of breast cancer risk assessment combining classic risk factors and breast density. *JAMA Oncol* 2018;4:e180174.
4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, ym. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16.
5. Dorling L, Carvalho S, Allen J, ym. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021;384:428–39.
6. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, ym. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243–57.
7. Daly MB, Pal T, Berry MP, ym. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:77–102.
8. U. S. Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, ym. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2019;322:652–65.
9. NICE Clinical Guidelines, No. 164. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Cardiff: National institute for clinical excellence 2013.
10. 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:v103–10.
11. 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.
12. Mars N, Widén E, Kerminen S, ym. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nature Communications* 2020;11:6383.
13. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, ym. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551:92–4.
14. Ghousaini M, Pharoah PDP, Easton DF.

- Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol* 2013;183:1038–51.
15. Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, ym. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet* 2018;19:110–24.
  16. Lall K, Lepamets M, Palover M, ym. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer* 2019;19:557.
  17. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, ym. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:21–34.
  18. Mars N, Koskela JT, Ripatti P, ym. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26:549–57.
  19. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, ym. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708–18.
  20. Chatterjee N, Shi J, Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet* 2016;17:392–406.
  21. Fahed AC, Wang M, Homburger JR, ym. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 2020;11:3635.
  22. Muranen TA, Greco D, Blomqvist C, ym. Genetic modifiers of CHEK2\*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med* 2017;19:599–603.
  23. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, ym. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw302.
  24. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, ym. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008;82:937–48.
  25. Gallagher S, Hughes E, Wagner S, ym. Association of a polygenic risk score with breast cancer among women carriers of high- and moderate-risk breast cancer genes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208501.
  26. Erko H, Dowty JG, Nikkila J, ym. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res* 2008;14:4667–71.
  27. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, ym. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581:434–43.
  28. Nattinger AB, Mitchell JL. Breast cancer screening and prevention. *Ann Intern Med* 2016;164:ITC81–96.
  29. Esserman LJ, Study W, Athena I. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:34.
  30. Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, ym. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer: a life-table model. *JAMA Oncol* 2018;4:1504–10.
  31. van den Broek JJ, Schechter CB, van Ravestein NT, ym. Personalizing breast cancer screening based on polygenic risk and family history. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:434–42.
  32. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, ym. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:687–705.
  33. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, ym. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, version 8.2. Association of the Nordic Cancer Registries 2019. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/>.
  34. Loos RJF. 15 years of genome-wide association studies and no signs of slowing down. *Nature Communications* 2020;11:5900.
  35. Khara AV, Chaffin M, Aragam KG, ym. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
  36. Dikilitas O, Schaid DJ, Kosel ML, ym. Predictive utility of polygenic risk scores for coronary heart disease in three major racial and ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2020;106:707–16.
  37. Vilhjalmsdottir BJ, Yang J, Finucane HK, ym. Modeling linkage disequilibrium increases accuracy of polygenic risk scores. *Am J Hum Genet* 2015;97:576–92.
  38. Ge T, Chen CY, Ni Y, ym. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nat Commun* 2019;10:1776.
  39. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, ym. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet* 2019;51:584–91.
  40. Kramer I, Hoening MJ, Mavaddat N, ym. Breast cancer polygenic risk score and contralateral breast cancer risk. *Am J Hum Genet* 2020;107:837–48.
  41. Kääriäinen H, Aittomäki K. Merkittävä geneettinen löydös – kuka neuvoo potilasta? *Duodecim*. 2020;136:1652–9.