

Riikka Vehkalahti, Outi Kajula, Ulla Puistola ja Outi Kuismen

Pohjoissuomalaisen *BRCA1/2*- alittiusmutaation kantajanaisten syöpäseulonta: takautuva seuranta tutkimus vuosilta 1992–2016

JOHDANTO. Oulun yliopistollisen sairaalan perinnöllisyyspoliklinikan ja gynekologisen onkologian yhteisprojektina on ollut 1990-luvulta lähtien tavoittaa perinnöllistä rinta- ja munasarjasyöpäalittiutta kantavia sukuja. Selvitimme *BRCA1/2*-alittiusmutaation toteamisen jälkeen kantajanaisten seurantatapaukset.

MENETELMÄT. Tutkimme vuosina 1992–2016 alittiusmutaatiovastausten saaneiden naisten mutaatio-
kirjoa, syöpäsairastavuutta, seurantaa ja riskiä pienentäviä toimenpiteitä Pohjois-Suomessa. Tarkemmat
tiedot hankittiin henkilöistä, jotka eivät olleet sairastaneet rinta- tai munasarjasyöpää ennen mutaatio-
vastausta. Tutkimus toteutettiin takautuvana rekisteritutkimuksena, jonka aineisto kerättiin sairausker-
tomuksista.

TULOKSET. *BRCA1*-mutaatio oli 63 naisella (54 %) ja *BRCA2*-mutaatio 54:llä (46 %). Tarkemmin tarkastel-
luista henkilöistä valtaosa osallistui seuranta tutkimuksiin. Mutaatiovastausten jälkeen kuudella todettiin
rintasyöpä ja kahdella munasarjasyöpä. Riskiä pienentävä munasarjojen poistoleikkaus oli mastektomiaa
suositumpi.

PÄÄTELMÄT. Tutkimus on ensimmäinen pohjoissuomalaisia *BRCA1/2*-sukuja kartoittava julkaisu. Suurin
osa alittiusmutaatioista oli perustajamutaatioita. Seurantojen toteutuminen vaihteli paljon, mutta on sit-
temmin yhtenäistynyt kansallisten suositusten ansiosta.

BRCA1 - ja *BRCA2*-geenien vaiku-
tus perinnöllisiin syöpiin
havaittiin 1990-luvun alussa (1,2). Niiden
mutaatiot aiheuttavat naispuolisille kantajil-
leen huomattavasti suurentuneen rintasyöpä-
(*BRCA1* 72 % ja *BRCA2* 69 %) ja munasarja-
syöpäriskin (44 % ja 17 %) (3). Tämän vuoksi
on tärkeää tunnistaa suvut, jotka herättävät
epäilyn suuren riskin rinta- ja munasarjasyöpä-
alittiuudesta (4). *BRCA1/2*-alittiusmutaatioiden
esiintyvyydeksi väestössä on arvioitu noin
0,2 %, mutta se on mahdollisesti suurempi
joissakin ihmisryhmissä perustajavaikutuksen
vuoksi. Tällaiset väestöön rikastuneet perus-
taja- eli founder-mutaatiot kattavat Suomessa
noin 84 % kaikista *BRCA1/2*-alittiusmutaatiois-
ta (5).

Suomen Rintasyöpäryhmä on laatinut kri-
teerit, joiden perusteella henkilö tulisi ohjata
perinnöllisyyslääketieteellisiin selvittelyihin
(**TAULUKKO 1**) (6). Geenitutkimukset aloitetaan
ensisijaisesti henkilöistä, jotka ovat sairastaneet
rinta- tai munasarjasyöpän. Tutkimuksiin tulee
yhdistää perinnöllisyysneuvonta, jossa käsitel-
lään eri tutkimustulosvaihtoehtoja sekä niiden
merkitystä henkilölle ja hänen sukulaisilleen
(4). *BRCA1/2*-geenivirheen löytäminen voi
vaikuttaa alittiusmutaation kantajien seuran-
taan, syöpähoitoihin ja sukulaisten syöpäriskin
arviointiin (7).

BRCA1/2-alittiusmutaatiota kantaville naisil-
le suositellaan säännöllistä rintojen seurantaa
(6). Rintojen kuvantamistutkimuksista mag-
neettikuvaus on herkin. Vuosittain toteutettuna

TAULUKKO 1. Lähetepusteet perinnöllisyysneuvontaan epäillyissä rinta- ja munasarjasyöpäsuvuissa, Suomen Rintasyöpäryhmän vuoden 2019 suositusten mukaan (6).

	Vähintään kolme rintasyöpää tai munasarjasyöpää lähisuvussa, näistä ainakin yhdessä sairastuminen alle 50-vuotiaana
	Kaksi rintasyöpää lähisuvussa, molemmat alle 50-vuotiaana
	Rintasyöpä alle 40-vuotiaana
	Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla
Aiheet	Miehen rintasyöpä
	Alle 50-vuotiaan molemminpuolinen rintasyöpä
	Alle 60-vuotiaan naisen kolmoisnegatiivinen tai medullaarinen rintasyöpä
	Vähintään kaksi munasarjasyöpää lähisuvussa
	Suvussa on rinta- ja munasarjasyövän lisäksi muita syöpiä erityisen nuorella iällä
	Henkilö lasketaan mukaan sukunsa syöpäta-pauksiin
	Henkilön jokainen syöpä lasketaan erikseen
Huomioi-tavaa	Miessukulaisia ei huomioida ensimmäisen asteen sukulaisista
	Lähisukuun katsotaan kuuluvaksi sekä ensimmäisen että toisen asteen sukulaiset eli vanhemmat, sisarukset ja lapset sekä isovanhemmat, vanhempien sisarukset ja lastenlapset

sen on todettu varhaistavan rintasyöpädiagnoosia (8–12). Nykytiedon mukaan gynekologisen seuranta ei sen sijaan varhaista syöpädiagnoosia tai vähennä kuolleisuutta (13,14).

BRCA1/2-alttiusmutaatiota kantavien naisten tulisikin harkita riskiä pienentävää munanjohdinten ja munasarjojen poistoleikkausta eli salpingo-ooforektomiaa (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) sekä riskiä pienentävää rintojen poistoa eli mastektomiaa (risk-reducing mastectomy, RRM). RRSO pienentää munasarjasyöpäriskiä 72–88 % ja molemminpuolinen RRM rintasyöpäriskiä 90–100 % (15,16). **TAULUKOSSA 2** on kuvattu Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) nykyiset suositukset alttiusmutaatiota kantaville naisille.

OYS:n perinnöllisyyspoliklinikan ja gynekologisen onkologian yhteisprojektina on ollut 1990-luvulta lähtien tavoittaa perinnöllistä rinta- ja munasarjasyöpäalttiutta kantavia sukua. Viimeksi kuluneiden yli 20 vuoden aikana OYS:n perinnöllisyyspoliklinikassa on käynyt

satoja henkilöitä perinnöllisyysneuvonnassa oman tai sukunsa perinnöllisen rinta- ja munasarjasyövän tai sen epäilyn takia. Tämän takautuvan rekisteritutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa *BRCA1/2*-alttiusmutaatiota kantavien naisten mutaatiokirjoa, syöpäsairastavuutta, seuranta ja riskiä vähentävien toimenpiteiden toteutumista vuoden 2016 loppuun mennessä OYS:n erityisvastuualueella (ERVA).

Menetelmät

Tutkimusaineisto koostui diagnostisen tai ennustavan geenitutkimuksen kautta löydettyjen OYS-ERVA-alueen naispuolisten *BRCA1/2*-alttiusmutaation kantajien sairauskertomustiedoista. Henkilöt olivat saaneet perinnöllisyysneuvonnan OYS:n perinnöllisyyspoliklinikassa sekä tiedon patogeenisestä eli tautia aiheuttavasta heterotsygoottisesta eli toisen geenikopion *BRCA1/2*-alttiusmutaatiostaan vuosina 1992–2016.

Ennustavaan geenitutkimukseen ohjautuivat ne henkilöt, joiden suvussa oli todettu *BRCA1/2*-geenivirhe mutta jotka itse olivat rinta- ja munasarjasyövän osalta terveitä. Diagnostiseen geenitutkimukseen osallistuneet olivat aiemmin sairastuneet rinta- tai munasarjasyöpään eli tutkimus selvensi heidän sairautensa taustaa.

Tutkimuksen mukaanottokriteerit täytti 117 naista. Viiden naisen tiedot jäivät osin vajaiksi puutteellisten sairauskertomusten vuoksi, ja heidät sisällytettiin tutkimukseen soveltuvin osin. Tutkimukselle pyydettiin tutkimusluvat organisaatioiden lupakäytäntöjen mukaisesti. Tutkimusluvat myönnettiin OYS:n lisäksi kaikista ERVA-alueen sairaaloista eli Lapin, Länsi-Pohjan, Kainuun ja Keski-Pohjanmaan keskus-sairaaloista.

Tutkimuksen aineisto kerättiin digitaalisista ja paperisista sairauskertomuksista. Tutkimuksen koodattu aineisto tallennettiin erilliseen tiedostoon. Aineisto koostui tutkittavien perinnöllisyysneuvontaa, geenidiagnostiikkaa ja syöpäsairauksia koskevista tiedoista. Syöpäsairauksia tarkasteltiin vain kunkin syöpätyypin ensimmäisen primaarikasvaimen osalta.

Tarkempaan tarkasteluun soveltuivat naiset,

TAULUKKO 2. Oulun yliopistollisen sairaalan nykyiset suositukset *BRCA1*- ja *BRCA2*-alittiusmutaatiota kantaville naisille.

Rintasyöpäriski		Munasarjasyöpäriski	
Seuranta	Riskiä pienentävä kirurgia	Seuranta	Riskiä pienentävä kirurgia
(20–) ≥ 25-vuotiaille vuosittain rintojen magneetti- ja kaikukuvaus ≥ 35-vuotiaille vuosittain rintojen magneettikuvaus, mammografia ja kaikukuvaus ≥ 60-vuotiaille rintojen mammografia ja kaikukuvaus. Magneettikuvaus radiologin suosituksesta Rintojen kuukausittainen omatoiminen tutkiminen kaikenikäisille	Mastektomia, kun lapsiluku on täynnä	Ei seurantaa Neuvontakäynti mutaatiiovastauksen jälkeen Tarvittaessa leikkauksen suunnittelukäynti	<i>BRCA1</i> : 35–40-vuotiaana <i>BRCA2</i> : 40–45-vuotiaana

jotka eivät olleet sairastaneet munasarjasyöpää ($n = 97$) tai rintasyöpää ($n = 82$) ennen mutaatiiovastausta (**KUVA**). Heiltä kerättiin tarkemmin tiedot geenivirheen kantajille ohjelmoiduista seurannoista, riskiä pienentävistä toimenpiteistä sekä mutaatiiovastauksen jälkeisistä rinta- ja munasarjasyövistä. Munasarjasyöpiin laskettiin kuuluvaksi munasarja-, munanjohdin- ja vatsakalvolähtöiset syövät.

Alttiusmutaation kantajille ohjelmoidut seurannat tarkoittivat OYS-ERVA-alueen sairaaloissa syöpäriskin vuoksi suoritettuja gynekologisia tutkimuksia (kliininen tutkimus, kaikukuvaus, merkkiainetutkimus) ja rintojen kuvantamistutkimuksia (mammografia, kaikukuvaus, magneettikuvaus). Toisin kuin nykyään, tutkimuksemme ajanjaksolla *BRCA1/2*-alittiusmutaatiota kantavien naisten gynekologinen seurantatutkimus 6–12 kuukauden välein kuului valtakunnalliseen ja kansainväliseen suositukseen.

Seurantojen ensikäynti oli käyntikerta, joka järjestettiin patogeenisen mutaatiiovastauksen jälkeen. Seurannan päättymiseksi määritettiin ”vuoden 2016 loppu”, ”riskiä pienentävä toimenpide”, ”sairastuminen rinta- tai munasarjasyöpään” tai ”muu lopettamissy”, esimerkiksi muutto OYS-ERVA-alueen ulkopuolelle. Mikäli seurantakäynnit sijoituivat alle vuoden mittaiselle ajanjaksolle, katsottiin käyntien kattavan yhden vuoden seurannat. Seurantakäyntien määrää ja ajanjakson pituutta analysoitiin vain niiden naisten osalta, jotka kävivät seurannoissa useammin kuin pelkän ensikäynnin.

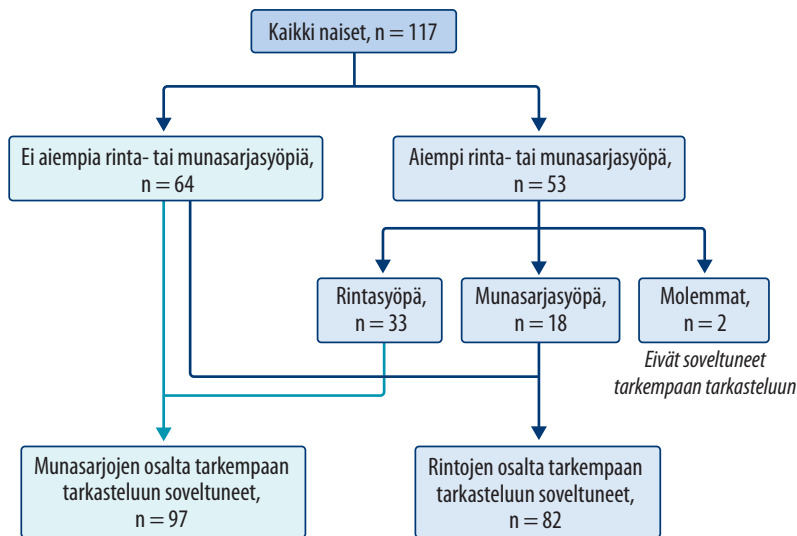
Tutkimuksen aineisto analysoitiin tilastolli-

sesti IBM SPSS Statistics -ohjelmistolla (Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. 2017). Jatkuvien muuttujien normaalijakauma tarkistettiin Shapiro–Wilkin testillä. Normaalijakautuneiden muuttujien tulosten tilastollinen merkitsevyys selvitettiin riippumattomien ryhmien t-testillä tai yksisuuntaisella ANOVA-testillä. Jakaumaltaan vinojen muuttujien tilastollinen merkitsevyys laskettiin Mann–Whitneyn testillä. Luokkamuuttujia tarkasteltiin ristiintaulukoinnilla ja tulosten merkitsevyyttä khiin neliö -testillä. Tilastollisesti merkitsevänä raja-arvona pidettiin p -arvoa $< 0,05$.

Tulokset

Yhteensä 117 naista osallistui perinnöllisyysneuvontaan ja sai tiedon patogeenisen *BRCA1/2*-alittiusmutaation kantajuudestaan tutkimusajanjakson aikana OYS:n perinnöllisyyspoliklinikassa. Tutkituista naisista oman yhteydenottonsa kautta tutkimuksiin ohjautui 69 (59 %) ja läheteellä 42 (35 %). Kuudelta kyseinen tieto puuttui.

Viidestäkymmenestäkolmesta diagnostiseen testaukseen osallistuneesta rintasyövän oli sairastanut ennen mutaatiiovastausta 33 (62 %), munasarjasyövän 18 (34 %) ja molemmat syövät kaksi (4 %) naista. Naisista 64 osallistui ennustavaan geenitestaukseen, jossa heiltä tutkittiin suvussa aiemmin todettu *BRCA1/2*-alittiusmutaatio. Diagnostiseen testaukseen osallistuneiden geenitestausten menetelmät vaihtelivat etenkin saatavilla olevien menetelmien mukaan.



KUVA. Tarkempaan tarkasteluun soveltuivat naiset, jotka eivät olleet sairastaneet rinta- tai munasarjasyöpää ennen positiivista mutaatiovastausta. Heiltä kerättiin tarkemmat tiedot seurannoista, riskiä pienentävistä toimenpiteistä ja syövästä mutaatiovastauksen jälkeen.

Tutkimuksessa todetut BRCA1/2-alttiusmutaatiot esitetään **TAULUKOSSA 3**. Mutaatio sijaitsi 63:lla (54 %) BRCA1-geenissä ja 54:llä (46 %) BRCA2-geenissä. Tutkimuksessa löydetyistä mutaatioista lähes puolet esiintyi useammassa kuin yhdessä sukussa (n = 9; 43 %). Pääosalla mutaationkantajista (67 %) oli Suomessa rikastunut alkuperäinen BRCA1/2-perustajamutaatio, mutta tutkimuksessa havaittiin myös 16 muuta alttiusmutaatiota.

Mutaatiovastauksen sai 1990-luvulla 19 (16 %), 2000-luvulla 27 (23 %) ja 2010-luvulla 71 (61 %) naista. Mutaatiovastauksen ilmoittamishetkellä naiset olivat keskimäärin 45-vuotiaita (vaihteluväli 17–82 vuotta). Naiset saivat kaikkina vuosikymmeninä mutaatiovastaukset keskimäärin samanikäisinä.

Rintojen osalta tarkemmin tarkasteltiin 82:ta naista (**TAULUKKO 4** ja **KUVA**). Vähintään kerran rintojen kuvantamisessa kävi 62 (76 %) naista. Seurantoihin ei osallistunut 19 (23 %) naista, ja tieto puuttui yhdeltä. Rintojen magneettikuvaus tehtiin selvästi harvemmin kuin mammografia tai kaikukuvaus.

Vertailtaessa eri kuvantamistekniikoiden prosenttiosuuksia kaikista kuvantamiskerroista oli magneettikuvauksen mediaani vain 57 % (kvartiiliväli 0–100). Mammografian osalta

vastaava luku oli 97 % (kvartiiliväli 48–100) ja kaikukuvausten osalta 100 % (kvartiiliväli 74–100). OYS:n ja keskussairaaloitten välillä ei ilmennyt eroa magneettikuvausosuuksissa. Vain kahdeksan naista (10 %) päätyi riskiä pienentävään molempien rintojen poistoon. Uusia rintojen primaarikasvaimia todettiin kahdeksalla (10 %) naisella (**TAULUKOT 5** ja **6**).

Munasarjojen osalta tarkempaan tarkasteluun soveltui 97 naista, joista 78 (80 %) osallistui gynekologiseen seurantaan, 16 (17 %) ei osallistunut ja kolmelta tieto puuttui (**TAULUKKO 4** ja **KUVA**). Jopa 52 (54 %) naista, joiden munasarjat olivat terveet, valitsi riskiä pienentävän munasarjojen poistoleikkauksen (**TAULUKKO 5**). Yksikään nainen ei valinnut pelkätään munanjohdinten poistoa, vaan 28:lta poistettiin sekä munasarjat että munanjohdot, ja 24:lta poistettiin lisäksi kohtu.

Mutaatiovastauksen jälkeen uusia munasarjasyöpä todettiin kahdella (2 %) naisella (**TAULUKKO 5**). Kumpikin syövästä todettiin seurantatutkimuksissa, mutta molemmat olivat vähintään lantion alueelle levinneitä diagnosoitavaiheessa (levinneisyysaste IIC ja IIIC) (**TAULUKKO 6**).

Tilanne tutkimusjakson lopussa. Vuoden 2016 lopussa kaikista 117 tutkitusta elossa oli

TAULUKKO 3. Tutkimuksessa todettujen *BRCA1/2*-mutaatioiden tarkat tiedot, niiden määrät tutkittavien ja sukujen mukaan sekä tieto alkuperäisistä perustajamutaatioista (founder mutations) eli mutaatioista, jotka ovat rikastuneet väestössä perustajajärsilöistä (33).

Geeni	Emätason muutos	Proteiinin muutos	Tyyppi	Tutkit-tavat (n)	Suvut (n)	Alkuperäinen perustaja-mutaatio
<i>BRCA1</i>	c.4097-2A>G	p.(Gly1366fs)	Splice site	19	8	Kyllä
	c.3626del	p.(Lys1208_Leu1209insTer)	Nonsense	18	6	Kyllä
	c.5095C>T	p.(Arg1699Trp)	Missense	6	4	Ei
	c.3607C>T	p.(Arg1203Ter)	Nonsense	3	2	Ei
	c.5074+1G>A		Splice site	2	1	Ei
	c.213-2A>G		Splice site	2	1	Ei
	c.1612C>T	p.(Gln538Ter)	Nonsense	2	1	Ei
	c.5216A>G	p.(Asp1739Gly)	Missense	2	1	Ei
	3904C>A	p.(Ser1262Ter)	Nonsense	2	1	Ei
	Deleetio eksoneissa 1–13			2	1	Ei
	c.594_597delTG TG	p.(Ser198ArgfsTer35)	Splice site	1	1	Ei
	c.4357+1G>A	p.(Arg1397Tyrfs*2)	Splice site	1	1	Ei
	c.5251C>T	p.(Arg1751Ter)	Nonsense	1	1	Ei
	c.4327C>T	p.(Arg1443Ter)	Nonsense	1	1	Ei
Eksonin 13 duplikaatio			1	1	Ei	
<i>BRCA2</i>	c.9118-2A>G	p.(Val3040Metfs*20)	Splice site	27	16	Kyllä
	c.7480C>T	p.(Arg2494Ter)	Nonsense	10	4	Kyllä
	c.3860dupA	p.(Asn1287Lysfs)	Frameshift	6	3	Ei
	c.6275_6276del	p.(Leu2092fs)	Frameshift	6	3	Ei
	c.771_775del	p.(Asn257fs)	Frameshift	4	2	Kyllä
	c.4423del	p.(Met1475fs)	Frameshift	1	1	Ei
			Kaikki	117	60	

BRCA1-geenin referenssigenomi NM_007294.3 ja *BRCA2*-geenin NM_000059.3

frameshift = lukekehymutaatio; missense = vaihtomutaatio; nonsense = pysäytysmutaatio; splice site = silmukointikohta-mutaatio

TAULUKKO 4. *BRCA1/2*-alttiusmutaatiota kantaville naisille järjestettyjen seurantojen tarkemmat tiedot niiden tutkittavien osalta, jotka eivät olleet sairastaneet kyseistä syöpää ennen mutaatiiovastausta.

	Gynekologinen seuranta		Rintojen seuranta	
Tarkastellut henkilöt, n (%)	97	(100)	82	(100)
Ensimmäiselle seurantäkäynnille osallistuneet, n (%)	78	(80)	62	(76)
Ikä vuosina, keskiarvo (vaihteluväli)	43	(17–76)	45	(19–76)
Seurantapaikka, n				
OYS	63		48	
Keskussairaala	15		14	
Jatkokäynnille osallistuneet, n (%)	40	(41)	36	(44)
Seuranta-ajan pituus vuosina, mediaani (vaihteluväli)	4	(1–12)	5	(1–22)
Seurantäkäyntien lukumäärä, mediaani (vaihteluväli)	4	(2–22)	6	(2–19)
Jatkoseurantapaikka yleensä, n				
OYS	29		29	
Keskussairaala	11		7	
Seurannan päättymisen syyt				
Tutkittavan ajanjakson loppu	16		31	
Riskiä pienentävä toimenpide	47		8	
Sairastuminen kyseiseen syöpään	2		6	
Muu syy ¹	13		17	

¹Esimerkiksi muutto toiselle ERVA-alueelle, ikä, raskaus, muu terveystilanne

TAULUKKO 5. *BRCA1/2*-alttiusmutaatiota kantavien naisten riskiä pienentävät toimenpiteet sekä mutaatiovastausten jälkeen todetut rinta- ja munasarjasyövät niiden tutkittavien osalta, jotka eivät olleet sairastaneet kyseistä syöpää ennen mutaatiovastausta.

	Munasarjojen tapahtumat		Rintojen tapahtumat	
	n	(%)	n	(%)
Tarkastellut henkilöt, n (%)	97	(100)	82	(100)
Valitsi riskiä pienentävän leikkauksen, n (%)	52	(54)	8	(10)
Ikä leikkaushetkellä vuosina, keskiarvo (vaihteluväli)	49	(30–71)	50	(33–71)
Ei valinnut riskiä pienentävää leikkausta, n (%)	35	(36)	63	(77)
Ei tietoa riskiä pienentävistä leikkauksista, n (%)	10	(10)	11	(13)
Sairastui syöpään, n (%)	2	(2)	8	(10)
Sairastumisikä vuosina, keskiarvo (vaihteluväli)	53	(38–68)	44	(32–62)
Miten syöpä löytyi, n				
Seurantakäynnillä	2		6	
Seurantakäynnin ulkopuolella	0		2	
Tilanne syövän osalta vuonna 2016, n				
Tauditon	0		6	
Elää taudin kanssa	2		2	
Ei sairastunut syöpään, n (%)	95	(98)	74	(90)

104 (89 %) ja heidän keski-ikänsä oli 52 vuotta (keskihajonta 16 ja vaihteluväli 20–94 vuotta). Menehtyneitä oli 13 (11 %) ja keskimääräinen kuolinikä oli 56 vuotta (keskihajonta 12 ja vaihteluväli 33–73 vuotta). Tutkimusajanjakson loppuun mennessä vähintään yhden minkä tahansa syövän oli sairastanut 64 (55 %) ja täysin terveenä syöpäsairauksien osalta pysynyt 43 (37 %) naista. Kymmeneltä tieto puuttui.

Terveenä pysyneet olivat keskimäärin nuorempia kuin vähintään yhden syövän sairastaneet, kun vertailtiin vuoden 2016 lopussa elossa olleita naisia ($p < 0,001$). Täysin terveenä pysyneet olivat keskimäärin 46-vuotiaita (vaihteluväli 20–94 vuotta), kun vähintään yhden syövän sairastaneet olivat keskimäärin 58-vuotiaita (vaihteluväli 32–91 vuotta).

Todetut syövät. Vuoden 2016 lopussa kaikista naisista rintasyövän oli sairastanut 39 (33 %), munasarjasyövän 18 (15 %) ja molemmat syövät neljä (3 %) naista. *BRCA1*-kantajat sairastuivat munasarjasyöpään keskimäärin nuorempina kuin *BRCA2*-kantajat (50 vs 59 vuotta; $p = 0,009$). Vastaavaa eroa ei rintasyövän osalta havaittu (44 vs 43 vuotta). *BRCA1*- ja *BRCA2*-ryhmät eivät eronneet munasarjasyöpien (14 vs 8) eivätkä rintasyöpien kokonaismäärässä (24 vs 19). Kaikista munasarjasyövän sairastaneista naisista yhdeksän (41 %) ja rintasyövän sairastaneista 35:n (81 %) syöpä

oli remissiossa vuoden 2016 lopulla.

Kymmenellä naisella todettiin myös muita kuin rinta- ja munasarjasyöpiä. Akuuttia myeloista leukemiaa, kohdunrunkosyöpää ja paksusuolisyöpää todettiin kutakin kahdella naisella. Lisäksi yksittäisillä naisilla todettiin melanooma, haimasyöpä, neuroendokriininen kasvain, ruokatorvisyöpä sekä okasolusyöpää ja basaliomaa. Keski-ikä muiden syöpien diagnosoitihetkellä oli 59 vuotta.

Pohdinta

Tutkimusjaksoimme loppuun mennessä yli puolet 117 tutkittavasta oli sairastanut vähintään yhden syöpäsairauden, pääasiassa rinta- tai munasarjasyövän. Näistä rinta- ja munuaissyövästä kymmenen diagnosoitiin mutaation toteamisen ja seurannan alkamisen jälkeen. Muista syövästä haimasyöpä ja melanooma on yleisimmän kirjallisuudessa yhdistetty *BRCA1/2*-kantajuuteen (17,18).

Pääosa seurantaan soveltuneista naisista osallistui ainakin yhdelle seurantakäynnille. Seurantojen järjestäminen vaihteli paljon muun muassa aikajakson, sairaalan ja tutkittavan elämäntilanteen mukaan. Seuranta-ajan keskimääräisen keston lyhydestä huolimatta osa naisista kävi seurannoissa yli kahden vuosikymmenen ajan.

TAULUKKO 6. Tutkimusajanjaksolla todettujen rinta- ja munasarjasyöpien tarkemmat tiedot niiden tutkittavien osalta, jotka eivät olleet sairastaneet kyseistä syöpää ennen mutaatiovastausta.

	Alttiusmutaation sijainti	TNM	Histologia	Reseptoristatus			
				ER	PR	HER2	
Rintasyöpä	BRCA1	T1N0M0	DK	+	+	–	
		T1bN0M0	DK	+	+	–	
		T1N1M0	DK	–	–	–	
		T1N1M0	DK	–	–	–	
		T1N0M0	MK	–	–	–	
		T1cN0M0	DK	–	–	Ei tietoa	
	BRCA2	T1N1M0	DK	+	–	–	
		Ei tietoa	DK	–	–	+	
	Alttiusmutaation sijainti			Suurentuneet kasvainmerkkiainepitoisuudet			
		Levinneisyysaste	Histologia	Ca12-5	Ca19-9	Ca15-3	CEA
Munasarjasyöpä	BRCA1	IIIC	SA	+	+	–	–
		IIC	SA ja EA	+	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
	BRCA2	Ei todettuja munasarjasyöpiä					

EA = endometrioidi adenokarsinooma; ER = estrogeenireseptori; DK = duktaalinen karsinooma; HER2 = epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2; MK = medullaarinen karsinooma; PR = progesteronireseptori; SA = seroosi adenokarsinooma; TNM = pahanlaatuisen kasvaimen TNM-luokitus, jossa T = kasvain (tumor), N = imusolmuke (nodus) ja M = etäpesäke (metastasis)

Rintojen seurannoissa magneettikuvausta käytettiin vähemmän kuin mammografiaa ja kaikukuvausta. Nykysuositusten mukaan magneettikuvaus on ensisijainen rintojen tutkimusmenetelmä 25–60-vuotiaille, joten on ilmeistä, että magneettikuvausten osuus suurenee lähivuosina (6). Magneettikuvausten saatavuusongelmat ja selvien kansallisten suositusten puuttuminen tutkimusajankohtana selittävät ainakin osin magneettikuvausten vähäisyyttä.

Tutkittavat päätyivät molemminpuoliseen mastektomiaan selvästi harvemmin kuin riskiä pienentävään munasarjojen poistoon. Tätä voi selittää rintojen suuri vaikutus naisen käsitykseen omasta vartalostaan, sillä rintojen poiston on todettu aiheuttavan ongelmia kehonkuvaan ja seksuaalisuuteen (19–22). Toisaalta vuonna 2013 julkaistussa artikkelissa Helsingin yliopistollisen sairaalan BRCA1/2-kantajanaisten jopa 35 % (n = 49) valitsi kyseisen toimenpiteen vuosina 1997–2010 (23).

Munasarjojen poiston ongelmat liittyvät pääosin toimenpiteen aiheuttamiin vaihdevuosisoireisiin (24,25). Koska munasarjasyöpä on nykytiedon mukaan usein lähtöisin munanjohtimista, on esitetty ajatus kaksivaiheisesta munasarjojen poistosta (26,27). Tällöin mu-

nanjohtimet poistettaisiin lapsiluvun täytyttyä ja munasarjat luonnollisten vaihdevuosien lähestyessä (28). Tästä voisi olla hyötyä etenkin BRCA1-alkuusmutaation kantajille, jotka sairastuvat keskimäärin nuorempina munasarjasyöpään kuin BRCA2-kantajat ja joille toimenpidettä suositellaan tehtäväksi nuorempana (25). On kuitenkin muistettava, että pelkän munanjohtimien poiston turvallisuudesta ei ole vielä riittävästi tutkimusnäyttöä, joten se ei ole toistaiseksi suositusten mukainen toimenpide (27).

Mutaatiovastauksen jälkeen tarkemmin tarkastelluista naisista rinta- tai munasarjasyöpädiagnoosin sai kymmenen. Ohjelmoitujen seurantojen osuutta diagnosointiin oli näin pienen tapausmäärän osalta vaikeaa arvioida. Kahdeksasta todetusta rintasyövästä seitsemän oli histologialtaan BRCA1/2-alkuusmutaatioille tyypillistä duktaalista karsinoomaa (29,30). Lisäksi noin puolet BRCA1-kasvaimista oli kolmoisnegatiivisia (eivät ilmennä estrogeeni-, progesteroni- ja HER2-reseptoria), mikä vastaa aiempia tutkimustuloksia (31,32).

Molemmat mutaatiovastauksen jälkeen löydettyt munasarjasyövät todettiin vähintään lantion alueelle levinneinä. Gynekologiset

Ydinasiat

- ▶ *BRCA1/2*-mutaatiot aiheuttavat huomattavasti suurentuneen rinta- ja munasarjasyöpäriskin kantajanasille.
- ▶ OYS:n perinnöllisyyspoliklinikassa positiivisen *BRCA1/2*-mutaatiovastausten sai 117 naista vuosina 1992–2016.
- ▶ Valtaosa mutaation kantajista osallistui seurantatutkimuksiin geenivirheen toteamisen jälkeen.
- ▶ Riskiä pienentäviin leikkauksiin päätyi 54 % gynekologiseen ja 10 % rintojen seurantaan osallistuneista.
- ▶ Seurantatutkimukset vaihtelivat tutkimuspotilaiden, ajanjaksojen ja sairaaloiden välillä.
- ▶ Seurantojen vaikutusta kliinisiin tapahtumiin ei voitu aineiston niukan koon vuoksi arvioida.

seurannat eivät tutkimusten perusteella takaa-kaan syövän varhaista löytymistä, mutta voivat aiheuttaa turhia toimenpiteitä hyvänlaatuisien muutosten vuoksi. Eräässä tutkimuksessa kymmenestä todetusta munasarjasyövästä seitsemän todettiin alle 14 kuukauden kuluessa edellisestä seurantakäynnistä, jossa nainen oli todettu terveeksi. Kolme näistä syövästä diagnosoitiin levinneisyysasteessa III–IV vain kuuden kuukauden kuluessa edellisestä seurantakäynnistä (13).

Tutkimukseemme sisältyy mahdollisia luotettavuutta heikentäviä tekijöitä. Moni nainen kävi sukuanamneesinsa vuoksi seurannoissa jo

ennen positiivista mutaatiovastausta, ja osa jatkoi seurantoja riskiä pienentävän leikkauksen jälkeen jopa vuosien ajan. Myös tutkimuksesta pois jätetyt kontralateraaliset mastektomiat saattoivat vaikuttaa vuoden 2016 tilanteeseen. Lisäksi mahdollisen virhelähteen aiheuttivat puutteellisista tiedoista johtuneet virhetulkinnot, vaikkakin tällaiset tiedot pyrittiin keräämään alkuperäisimmästä tai selkeimmästä lähteestä.

Tutkimustuloksiin saattoi vaikuttaa myös se, että seurattava ajanjakso jäi valitettavan lyhyeksi useiden tutkittavien osalta, sillä suuri osa sai mutaatiovastauksen vasta 2010-luvulla. On kuitenkin huomioitava, että OYS:n seurantakäytännöt ovat gynekologian osalta muuttuneet viime vuosina huomattavasti, joten pidempään jatkettu tutkimus olisi voinut sekoittaa tuloksia.

Lopuksi

Tutkimuksemme kuvailee ensimmäisenä pohjoissuomalaisen *BRCA1/2*-alttiusmutaation kantajanaisten mutaatiokirjoa, ilmiänsua ja kliinisiä tapahtumia 24 vuoden ajanjaksolta. OYS-ERVA-alueen *BRCA1/2*-alttiusmutaatiota kantavien naisten seuranta toteutui etenkin varhaisimpina vuosina hyvin vaihtelevasti. Seuratun ajanjakson aikana Suomessa luotiin kansalliset seurantasuosituksot, jotka ovat yhtenäistäneet seurannat nykyiseen muotoon.

Nykyisin suositellaan seurantojen suunnittelun keskittämistä erikoissairaanhoidon, mutta ne voidaan toteuttaa myös alue- tai keskussairaaloilla. Jotta saataisiin käsitys seurantojen nykyisestä toteutumisesta ja vaikuttavuudesta, tulisi tarkastella tuoreempaa, seuranta-ajaltaan pidempää otosta. ■

RIIKKA VEHKALAHTI, LL

Perinnöllisyyslääketieteen klinikka, OYS
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

OUTI KAJULA, TtT, yliopettaja, post doc -tutkija

Tampereen ammattikorkeakoulu
Hoitotieteen ja terveyshallintotieteen tutkimusyksikkö,
Oulun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

ULLA PUISTOLA, LKT, emeritaprofessori, naistentautien

ja gynekologisen onkologian erikoislääkäri
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

OUTI KUISMIN, LT, perinnöllisyyslääketieteen

erikoislääkäri, apulaisyliääkäri
Perinnöllisyyslääketieteen klinikka, OYS
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, ym. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, ym. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789–92.
3. 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.
4. Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;74:880–6.
5. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010;1:397–412.
6. Karihtala P, Pöyhönen M, Aittomäki K. Perinnöllinen rintasyöpä. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019. Helsinki: Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019, s.75–7.
7. Lu KH, Wood ME, Daniels M, ym. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32:833–40.
8. 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. DOI:10.1093/annonc/mdw327.
9. Warner E, Plewes DB, Hill KA, ym. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317–25.
10. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, ym. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427–37.
11. Warner E, Hill K, Causer P, ym. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29:1664–9.
12. Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, ym. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the Ontario High Risk Breast Screening Program. *J Clin Oncol* 2014;32:2224–30.
13. Hermsen BB, Olivier RL, Verheijen RH, ym. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335–42.
14. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, ym. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 2009;46:593–7.
15. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, ym. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75.
16. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, ym. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016;212:660–9.
17. Mersch J, Jackson MA, Park M, ym. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015;121:269–75.
18. Van Der Groep P, Van Der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34:71–88.
19. Gopie JP, Mureau MAM, Seynaeve C, ym. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Fam Cancer* 2013;12:479–87.
20. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, ym. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008;26:3943–9.
21. Den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, ym. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2012;48:1263–8.
22. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, ym. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284:319–24.
23. Koskenvuo L, Svarvar C, Suominen S, ym. The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in Finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Scand J Surg* 2014;103:34–40.
24. D'Alonzo M, Piva E, Pecchio S, ym. Satisfaction and impact on quality of life of clinical and instrumental surveillance and prophylactic surgery in BRCA-mutation carriers. *Clin Breast Cancer, julkaisu verkossa* 26.7.2018. DOI:10.1016/j.clbc.2018.07.015.
25. Finch APM, Lubinski J, Møller P, ym. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547–53.
26. Kurman RJ, Shih I-. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43.
27. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: who should we target? *Int J Cancer* 2020;147:1245–51.
28. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, ym. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* 2013;121:14–24.
29. Jóhannsson OT, Idvall I, Anderson C, ym. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:362–71.
30. Stratton MR. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505–10.
31. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, ym. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4282–8.
32. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, ym. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: results from a population-based study of young women. *J Clin Oncol* 2011;29:4373–80.
33. Nevanlinna H, Kallioniemi OP. Perinnöllisen rintasyövän alttiusgeenit Suomessa. *Duodecim* 1999;115:2365–74.