

Recessive FANCM cancer syndrome with high cancer risks, chemotherapy toxicity, chromosome fragility and gonadal failure

Erja Nynäs¹, Sonja Sulkava^{2,3}, Anna K. Nurmi¹, Maija Suvanto¹, Kristiina Aittomäki⁴, FinnGen, Heli Nevanlinna¹

Genet Med 2025;27:101521. doi: 10.1016/j.gim.2025.101521. The article is published in *Genetics in Medicine*, an official journal of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

FANCM-syöpäalttiusoireyhtymään liittyy suuri elinaikainen syöpäriski

Tässä tutkimuksessa selvitettiin FANCM-geenin Suomessa rikastuneeseen muutokseen c.5101C>T p.(Gln1701Ter) liittyvä syöpäriski ja muu ilmiäsu sekä kuvattiin uusi peittyvästi periytyvä FANCM-syöpäalttiusoireyhtymä.

Aiemmin yksittäisiä FANCM-geenin perittyjä bialleelisiä eli molemmissa geenikopioissa esiintyviä muutoksia on kuvattu syöpäpotilailta, joilla on todettu myös solunsalpaajatoksiisuutta ja kromosomifragiliteettia. Muutoksia on havaittu myös tutkittaessa sekä naisten että miesten hedelmättömyyttä. On esitetty, että heterotsygooteihin muutoksiin liittyy lievästi suurentunut rintasyöpäriski.

Tutkimuksessa käytettiin yli 500 000 suomalaista kattavaa FinnGen-aineistoa. Homotsygoottinen FANCM-muutos liittyi suureen riskiin sairastua erityisesti estrogeenireseptorinegatiiviseen rintasyöpään, pään ja kaulan alueen syöpään, ruuansulatuskanavan syöpiin, kohtusyöpään, verisyöpiin sekä keuhkosyöpään. Kumulatiivinen syövän ilmaantuvuus 80 vuoden ikään mennessä oli 92,5 %, kun se aineistossa muutoin oli 37 %. FANCM-muutos liittyi myös hoidon jälkeisiin hematologisiin muutoksiin, muun muassa lääkeaineiden aiheuttamaan neutropeniaan ja munasarjojen vajaatoimintaan. Heterotsygoottisilla henkilöillä muutos liittyi hieman suurentuneeseen

rintasyöpärisktiin, mutta myös esimerkiksi kurkunpääsyöpään. Heterotsygooteilla syövän kokonaisilmaantuvuus (41 %) ei juuri eronnut muusta aineistosta.

Kyseessä on laajin julkaistu tutkimus FANCM-geeniin liittyvästä suurentuneesta syöpäriskistä. Näiden tulosten ja aiempien tapausselostusten perusteella FANCM-geenin bialleeliset muutokset aiheuttavat peittyvästi periytyvän syöpäalttiusoireyhtymän, joka eroaa aiemmin kuvatuista syöpäalttiusoireyhtymistä. Bialleelisen muutoksen perineiden seurantaa tulee harkita etenkin rintasyöpäriskin osalta, ja syöpähoidoissa on huomioitava korostunut haittavaikutusriski. Vaikutukset hedelmällisyyteen voidaan ottaa huomioon perhesuunnittelussa.

FANCM-geenin muutos c.5101C>T on rikastunut suomalaiseen väestöön, ja FANCM-oireyhtymän esiintyvyydeksi Suomessa arvioidaan 1/11 000. Tämä tarkoittaa noin 500 henkilöä, mikä tekee tutkimuksesta tärkeän erityisesti suomalaiselle väestölle. ■

¹Naistenklinikka, HUS naistentaudit ja synnytykset ja Helsingin yliopisto; ²Lääketieteellinen genetiikka ja perinnöllisyyslääketiede, HUS ja Helsingin yliopisto; ³SleepWell-tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, HUS ja Helsingin yliopisto; ⁴Lääketieteellinen genetiikka ja perinnöllisyyslääketiede, Helsingin yliopisto