

Anna Tervasmäki, Tuomo Mantere, Outi Kuismin ja Katri Pylkäs

Suomalaiset rintasyövän alttiusgeenit

Yksittäisten geenivirheiden arvioidaan liittyvän noin 10 %:iin rintasyövästä, ja tunnettuihin haitallisiin muutoksiin liittyvä rintasyöpäriski vaihtelee kohtalaisesta suureen. Tärkeimmät rintasyöpäalttiusgeenit ovat *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* ja *CHEK2*, joiden patogeeniset variantit lisäävät sairastumisen todennäköisyyttä. Rintasyöpää esiintyy myös osana harvinaisia perinnöllisiä syöpäalttuisoireyhtymiä. Suurentuneeseen sairastumisriskiin on lisäksi liitetty alueellisesti rikastuneita, kohtalaisen rintasyöpäriskin geeni-variantteja sekä useita, väestötasolla yleisiä pienen riskin variantteja. Tietoa yksilön perimästä voidaan hyödyntää suunniteltaessa rintasyöpäpotilaan leikkaushoidon laajuutta ja ennustettaessa vastetta syöpälääkitykseen, mutta myös lähisukulaisten sairastumisriskin selvittämisessä. Tutkimusta tarvitaan edelleen lisää, sillä merkittävä osa perinnöllisistä riskitekijöistä on yhä tunnistamatta, ja jo tunnistettujen alttiusgeenien solutason mekanismien selvittäminen vaatii lisätyötä.

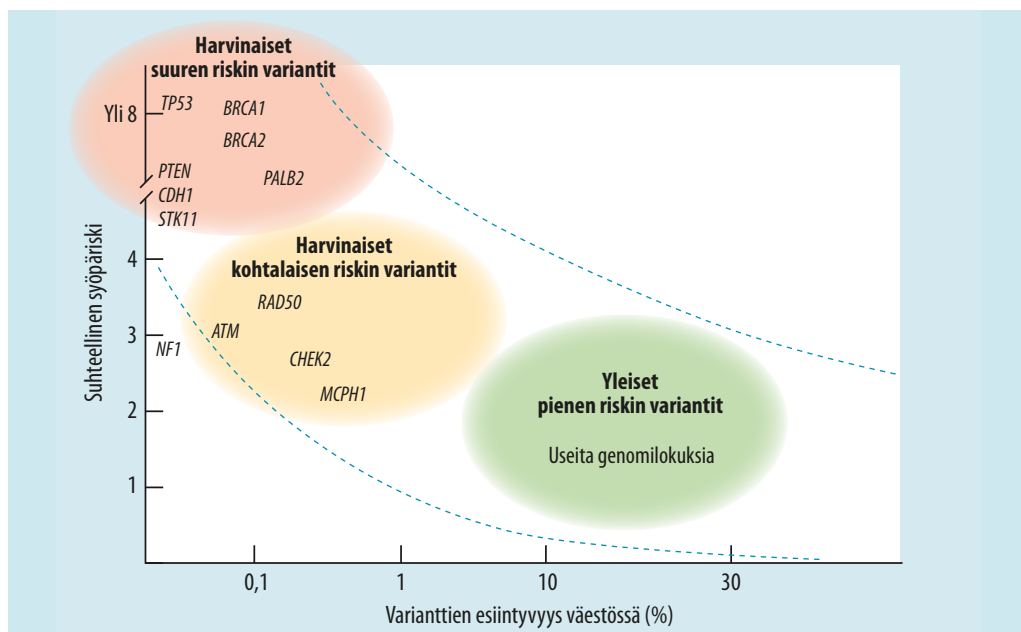
Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä, ja Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 5 000 uutta tapausta. Vaikka rintasyöpä on yleensä hyväennusteinen ja sen hoidot ovat kehittyneet viime vuosikymmeninä, tautiin kuolee edelleen vuosittain noin 900 naista (1). Tunnistettuja riskitekijöitä ovat ikä, alkoholinkäyttö ja hormonaaliset tekijät, kuten varhainen kuukautisten alkamisikä, myöhäiset vaihdevuodet ja vanha ensisynnytyssikä (2). Suurin osa rintasyövästä on satunnaisia, mutta on arvioitu, että jopa 10 %:ssa tapauksista sairastumisen taustalla vaikuttaa yksittäinen geenivirhe. Perinnöllisten tekijöiden osuutta on erityisesti syytä epäillä, kun henkilö on sairastunut nuorena (alle 40-vuotiaana), lähisuvussa on useita rintasyöpätapauksia tai suvussa esiintyy myös munasarjasyöpää (3–5). On kuitenkin huomioitava, että taudin yleisyyden vuoksi rintasyöpätapauksia voi kasaantua samaan perheeseen myös sattuman vaikutuksesta.

Geenivirheet

Tärkeimmät rintasyöpäalttiusgeenit ovat *BRCA1* ja *BRCA2*, joissa esiintyvät, väestötasolla harvinaiset ituradan muutokset selittävät 10–20 % familiaalisista eli perheittäin esiinty-

vistä rintasyöpätapauksista (6). Maailmanlaajuisesti tunnetaan myös useita muita geenejä, tärkeimpinä *PALB2*, *ATM* ja *CHEK2*, joiden haitalliset variantit lisäävät sairastumisriskiä mutta selittävät pienemmän osan familiaalisesta rintasyövästä (7). Lisäksi tunnetaan myös muita geenejä, joiden variantit on yhdistetty rintasyöpään, mutta näiden esiintyvyys rajoittuu tiettyihin populaatioihin tai tietyille maantieteellisille alueille (8,9). Riskivariantteja on tunnistettu myös *RADS1C*- ja *RADS1D*-geeneistä, joiden on sittemmin arvioitu suurentavan rintasyöpäriskin sijaan pääasiassa munasarjasyöpäriskiä (10,11).

Rintasyöpää esiintyy osana harvinaisia syöpäalttuisoireyhtymiä, jotka johtuvat suuren syöpäriskin varianteista geeneissä *TP53* (Li-Fraumenin oireyhtymä, perinnöllinen *TP53*-geeniin liittyvä syöpäalttius), *STK11* (Peutz-Jeghersin oireyhtymä), *CDH1* (perinnöllinen diffuusi mahasyöpä) ja *PTEN* (*PTEN*-hamartoomaoireyhtymä, Cowdenin oireyhtymä), sekä pienemmän riskin varianteista *NF1*-geenissä (neurofibromatoosi 1) (5,11,12). Nämä geenivirheet ovat kuitenkin erittäin harvinaisia ja selittävät vain pienen osan perinnöllisestä rintasyöpäriskistä. Yhteenveto Suomessa tärkeimpien alttiusgeenien suhteellisesta syöpäriskistä.



KUVA. Suomessa merkittävimpiin rintasyöpäalttiuseeneihin liittyvät suhteelliset riskit ja varianttien esiintyvyys väestössä (2,5,8,11,20,24,30,35).

kistä ja esiintyvyydestä esitetään **KUVASSA**.

Yksittäisten geenivirheiden lisäksi osa perinnöllisestä rintasyöpäalttiudesta aiheutuu useista genomissa esiintyvistä pienen riskin varianteista, jotka ovat väestötasolla yleisiä (13). Näiden muutosten yhteisvaikutukseen perustuvan syöpäalttiuden arviointi on vaativaa, ja pienen riskin genomimuutoksia ei toistaiseksi rutiinimaisesti testata suomalaisessa terveydenhuollossa. Yleisiin genomivariantteihin ja niiden yhteismäärään liittyvää polygeenistä riskilukua on esitelty tarkemmin aiemmassa katsauksessa (13), ja tässä keskitymme harvinaisten syöpäalttiusoireyhtymien ulkopuolelle jääviin suuren ja kohtalaisen riskin rintasyöpäalttiusvariantteihin. On kuitenkin huomioitava, että polygeeninen riskiluku voi vaikuttaa syöpäriskin suuruuteen myös suuren riskin (esimerkiksi *PALB2*) ja kohtalaisen riskin (*CHEK2*) geenivirheiden kantajilla (13,14).

BRCA1 ja BRCA2 ovat tärkeimmät rintasyöpäalttiuseenit

BRCA1 ja *BRCA2* ovat ensimmäiset perinnölliseen rintasyöpäalttiuteen yhdistetyt geenit.

Niiden koodaamilla proteiineilla on keskeinen tehtävä DNA-vauriovasteeissa ja erityisesti katkenneiden DNA:n kaksoisjuosteiden korjaamisessa homologisen rekombinaation avulla (10). Haitalliset toiminnanvähennys (loss of function) -variantit näissä geneeissä saavat aikaan lyhentyneen proteiinituotteen tai puolittuneen proteiinin määrän, mikä johtaa puutteisiin solujen DNA-vauriokorjauksessa ja ajan myötä edesauttaa syövän syntymistä (15).

BRCA1/2-geenivirheisiin liittyvä syöpäalttiutus periytyy vallitsevasti, mutta usein kantajien rintasyöpäkasvaimissa myös toinen toimiva geenikopio on hävinnyt, jolloin jäljellä ei ole enää yhtään normaalia proteiinia. Bialleelisena (molemmat geenikopiot) perityt *BRCA1/2*-geenivirheet aiheuttavat väistyyvästi periytyvän Fanconin anemian, jonka oireisiin kuuluvat luuytimen vajaatoiminta, synnynnäiset epämuodostumat ja suurentunut syöpäalttius. *BRCA1*:n ja *BRCA2*:n patogeeneisiin variantteihin liittyvät Fanconin anemia -tapaukset (komplementaatioryhmät S ja D1) ovat kuitenkin erittäin harvinaisia, sillä bialleeliset muutokset näissä geneeissä ovat useimmiten letaaleja jo sikiövaiheessa (16).

BRCA1 ja *BRCA2* luokitellaan suuren riskin

TAULUKKO. Suomessa yleisimmin esiintyvät perinnölliset suuren ja kohtalaisen rintasyöpäriskin variantit (7,19–21,24,31,34,35,39,42).

Geeni	Yleisimmät haitalliset geenivirheet	Arvioitu sairastumisriski ¹	Erityispiirteet
<i>BRCA1</i>	c.3485delA, c.3607C>T, c.3626del, c.4097-2A>G, c.4327C>T, c.5095C>T	Suuri, yli kuusinkertainen	Kolmoisnegatiiviset syöpäkasvaimet Medullaariset syöpäkasvaimet Nuorena sairastuminen Suuri Ki-67-positiivisten tumien osuus
<i>BRCA2</i>	c.771_775del, c.3847_3848delGT, c.3860dupA, c.6275_6276del, c.7480C>T, c.8327T>G, c.9118-2A>G	Suuri, yli kuusinkertainen	Nuorena sairastuminen Suuri Ki-67-positiivisten tumien osuus Gradus 3
<i>PALB2</i>	c.1592delT	Suuri, viisinkertainen	Suuri Ki-67-positiivisten tumien osuus Gradus 3 Imusolmuke-etäpesäkkeet
<i>ATM</i>	c.7570G>C	Suuri, yli kahdeksankertainen	Rikastunut Pohjois-Suomessa ER- ja PR-positiiviset kasvaimet
	c.6908dupA	Avoim	Rikastunut Tampereen alueella
<i>CHEK2</i>	c.1100delC	Kohtalainen, yli kaksinkertainen	ER-positiiviset kasvaimet
	c.319+2T>A	Kohtalainen, yli kaksinkertainen	Rikastunut Etelä-Suomessa
<i>RAD50</i>	c.687delT	Kohtalainen, nelinkertainen	Rikastunut Pohjois-Suomessa
<i>MCPH1</i>	c.909_921del	Kohtalainen, kaksinkertainen	Rikastunut Pohjois-Suomessa Multifokaaliset syöpäkasvaimet
<i>FANCM</i>	c.5101C>T c.5791C>T	Heterotsygoottisena ei merkitsevää kokonaisriskiä	Kolmoisnegatiiviset syöpäkasvaimet Bialleelisenä suurentaa syöpäriskiä ja voi aiheuttaa vakavia syöpähoitojen haittavaikutuksia

¹Verrattuna väestön sairastumisriskiin riskin suuruus voi vaihdella suvuittain. Suuri: yli nelinkertainen, kohtalainen: 2–4-kertainen, pieni: alle kaksinkertainen suhteellinen sairastumisriski. ER = estrogeenireseptori, PR = progesteronireseptori

alttiusgeeneiksi. Kansainvälisissä tutkimuksissa on osoitettu, että *BRCA1*-geenivirheet suurentavat naisten kumulatiivisen rintasyöpäriskin jopa 65–79 %:iin ja *BRCA2*-geenivirheet 61–77 %:iin, kun väestön keskimääräinen riski on noin 12 %. Molempien geenien patogeeniset variantit altistavat myös munasarjasyövälle, ja vastaavat keskimääräiset riskiluvut ovat 44 % (*BRCA1*) ja 17 % (*BRCA2*) (17). Geenivirheet altistavat myös muille syöville: esimerkiksi *BRCA2*-geenivirheen kantajilla on lisääntynyt alttius haimasyövälle ja miehillä eturauhassyövälle (15). Vaikka miesten rintasyöpä on erittäin harvinainen, geenivirheet suurentavat myös miesten rintasyöpäriskin keskimääräisestä 0,1 %:sta 1,8 %:iin *BRCA1*-kantajilla ja jopa 8 %:iin *BRCA2*-kantajilla (18).

Maailmanlaajuisesti *BRCA1/2*-geeneissä

esiintyy suuri määrä rintasyövälle altistavia variantteja. Suomessa on tunnistettu joitakin kymmeniä perustajamutaatioita, jotka kattavat suurimman osan (yli 80 %) tunnistetuista haitallisista varianteista (TAULUKKO) (19–22). Suomessa esiintyy kuitenkin alueellista vaihtelua, ja esimerkiksi Etelä-, Itä- ja Pohjois-Suomen välillä on havaittu useiden varianttien vaihtelevaa esiintymistä (23,24). Väestötasolla ne ovat kuitenkin harvinaisia, ja yhdistetty esiintyvyys on koko väestössä noin 0,1 %. Suomalaisista rintasyöpätapauksista *BRCA1/2*-geenivirheitä esiintyy noin 1–2 %:ssa, mutta familiaalisista tapauksista yli 10 %:ssa (20,24,25). Tarkasteltaessa pelkästään perheitä, joissa on enemmän kuin kolme rintasyöpään sairastunutta ja lisäksi munasarjasyöpää, esiintyvyys voi olla jopa yli 50 % (26).

BRCA1/2-geenivirheiden kantajien syöpäkasvaimiin liittyy tiettyjä erityispiirteitä. Basaalisen fenotyypin rintasyövät, kolmoisnegatiiviset syövät (kudoksessa ei estrogeeni-, progesteroni- eikä epidermaalisen kasvutekijän 2 reseptoreita) sekä medullaarinen histologiatyyppi ovat rikastuneet erityisesti *BRCA1*-geenivirheiden kantajilla, kun taas *BRCA2*-kantajien rintasyövät ovat useammin estrogeenireseptori (ER) -positiivisia mutta usein tyyppiltään huonosti erilaistuneita (gradus 3) (24,27). Kiihtynyt solunjakautuminen (suuri Ki-67-positiivisten tumien osuus) on liitetty molempien geenien patogeenisten varianttien kantajien syöpäkasvaimiin. *BRCA1/2*-kantajien keskimääräinen sairastumisikäkin on usein tavallista nuorempi, alle 50 vuotta, kun väestössä se on yli 60 vuotta (1,24,27).

Tunnistetuille *BRCA1/2*-geenivirheiden kantajille suositellaan tarkempaa seurantaa magneettikuvausten, mammografiatutkimusten tai molempien avulla. Henkilöille, joiden sairastumisriski on suuri, voidaan tarjota myös ehkäiseviä kirurgisia toimenpiteitä, kuten mastektomiaa tai munasarjojen ja munanjohtimien poistoa (kun perheellisyyttä ei enää harkita). Nämä toimenpiteet vähentävät sekä rinta- että munasarjasyöpäriskiä merkittävästi (5). Lisäksi sairastuneiden kantajien hoidossa voidaan käyttää täsmälääkkeenä poly-ADP-riboosipolymeraasin (PARP) estäjiä, joiden teho perustuu yksijuosteisen DNA-vaurion korjausreitin estämiseen. Tällöin kaksoisjuosteiden korjaamisen osalta puutteelliset syöpäsolut kuolevat synteettisen letaalisuuden periaatteen mukaisesti, mutta vaikutukset ovat vähäisiä kehon muissa soluissa ja kudoksissa (28). Tämä voi olla tärkeä hoitomuoto etenkin kolmoisnegatiivisissa syövässä, joissa ER:n ja epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) estämiseen perustuvia lääkkeitä ei voida hyödyntää (10).

PALB2 on kolmanneksi merkittävin rintasyöpäalttiusgeeni

PALB2-proteiini toimii osana solujen DNA-vauriovastetta ja osallistuu katkenneiden kaksoisjuosteiden korjaukseen yhdessä *BRCA2*:n

ja *BRCA1*:n kanssa (10). *PALB2*-geenistä on tunnistettu rintasyöväälle altistavia geenivirheitä ympäri maailmaa. Niiden aiheuttama syöpäriski vaihtelee kohtalaisesta suureen sen mukaan, mikä on variantin tyyppi ja sijainti proteiinin eri toiminnallisilla alueilla (29). Suomeen on rikastunut *PALB2*-perustajamuutaatio, c.1592delT (p.Leu531fs), johon liittyy yli 40 %:n sairastumisriski (5,30). Muutosta esiintyy noin 1 %:ssa kaikista rintasyöpätapauksista ja yli 2 %:ssa familiaalisista tapauksista (20,24,31). Muutamia muita, mahdollisesti haitallisia *PALB2*-variantteja on Suomessa raportoitu yksittäisillä rintasyöpäpotilailla, mutta niihin liittyvä syöpäriski on toistaiseksi määrittämättä (20).

PALB2-geenivirheen kantajien rintasyövät ovat usein huonosti erilaistuneita (gradus 3), ja solut jakautuvat nopeasti (suuri Ki-67-positiivisten tumien osuus) (24,31). Uusimpien tutkimustulosten perusteella patogeenisten *PALB2*-varianttien kantajat voisivat todennäköisesti hyötyä PARP:n estäjien käytöstä, sillä myös *PALB2*-kantajien rintasyöpäkasvaimissa esiintyy puutteita homologiseen rekombinaatioon perustuvassa DNA-korjauksessa (29,32).

Haitalliset ATM- ja CHEK2-geenivariantit liittyvät ER-positiiviseen rintasyöpään

ATM koodaa proteiinikinaasia, joka toimii DNA-vauriovastereitillä ja aktivoi useita eri kohdeproteiineja, mukaan lukien *CHEK2*- ja *BRCA1*-proteiineja (10). Alun perin *ATM*-geenivirheet tunnistettiin väistyvästi periytyvän ataksia-telangiektasian taustalta. Sen taudinkuvaan kuuluvat ataksiaoireiden ja telangiektasoiden lisäksi immuunipuutos sekä suurentunut alttius verisyöville ja eri kasvaimille jo nuorella iällä (33).

Heterotsygoottisina esiintyvät haitalliset *ATM*-variantit suurentavat rintasyöpäriskin noin kaksinkertaiseksi, ja lukuisia geenivirheitä on tunnistettu eri väestöissä (7). Tiettyihin harvinaisiin, yhden aminohapon muutoksen aiheuttaviin missense-variantteihin proteiinin toiminnallisesti tärkeillä alueilla liittyvä rintasyöpäriski voi olla kuitenkin tätä suurempi.

Tällainen suuren riskin variantti on erityisesti Pohjois-Suomen alueelle rikastunut perustajamutaatio, c.7570G>C (p.Ala2524Pro), jota esiintyy 0,6 %:ssa pohjoissuomalaisista ja 0,1 %:ssa eteläsuomalaisista rintasyöpätapauksista (24,34,35). Suomessa on tunnistettu myös muita *ATM*-perustajamutaatioita, kuten c.6908dupA (p.Glu2304fs) (35,36), mutta tarkkoja riskilukuja muille *ATM*-variantteille ei ole pystytty arvioimaan niiden harvinaisuuden vuoksi. Perheissä, joissa esiintyy *ATM* c.7570G>C -varianttia ja sukutausta viittaa suureen riskiin, naispuolisille kantajille suositellaan seurannan aloittamista magneettikuvausten avulla jo 30–40-vuotiaana, suvun tapausten sairastumisiän mukaan (34). Vaikka toistaiseksi *ATM*-mutatoituneisiin syöpiin ei ole täsmälääkkeitä, voidaan hormonireseptoripositiivisuuteen perustuvia hoitoja, kuten tamoksifeenia, yleensä hyödyntää, sillä suurin osa mutaatiokantajien kasvaimista on ER- ja progesteronireseptori (PR) -positiivisia (7,34).

CHEK2-kinaasi puolestaan kontrolloi solusyklin etenemistä ja osallistuu myös DNA-korjauksen säätelyyn (10). *CHEK2*-geenin yleisin, haitallinen deleetiovariantti c.1100delC (p.Thr367fs) on rikastunut Suomeen. Sitä esiintyy yli 2,5 %:ssa suomalaisista rintasyöpätapauksista, ja se suurentaa rintasyöpäriskin noin kaksinkertaiseksi (20,24,35). Väestösämme on tunnistettu myös muita haitallisia *CHEK2*-muutoksia. Esimerkiksi c.319+2T>A-silmukointivarianttia esiintyy noin 0,7 %:ssa eteläsuomalaisista rintasyöpätapauksista, ja sen on arvioitu aiheuttavan yli kaksinkertaisen syöpäriskin (7,35,37). *ATM*:n tapaan myös *CHEK2*-geenimuutosten on havaittu altistavan erityisesti ER-positiivisille kasvaimille (7).

Pohjois-Suomeen rikastuneet perustajamutaatiot *RAD50*- ja *MCPH1*-geeneissä

Pohjoissuomalaisilla rintasyöpäaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa on tunnistettu kaksi erityisesti tälle alueelle rikastunutta alttiusvarianttia *RAD50*- ja *MCPH1*-geeneissä. Näistä *RAD50* kuuluu MRN (MRE11, *RAD50*, NBS1) -proteiinikompleksiin, joka toimii sa-

malla viestinvälitysreitillä kuin muiden aikaisemmin esitettyjen rintasyövän alttiusgeenien koodaamat proteiinit, ja sillä on osa erityisesti DNA-kaksoisjuosteaurioiden tunnistamisessa (8). Deleetiovarianttia c.687delT (p.Ser229fs) esiintyy 1,2 %:ssa pohjoissuomalaisista rintasyöpätapauksista, ja se on yhdistetty noin nelinkertaiseen riskiin (8,24).

MCPH1 osallistuu sekä solusyklin säätelyyn että DNA-vaurioiden korjaukseen mutta kontrolloi myös kromosomien kondensaatiota eli tiivistymistä. Sen toiminnan ansiosta lukuisat muut DNA-vauriovasteproteiinit pääsevät vauriopaikalle. Pohjois-Suomeen rikastunut patogeeninen *MCPH1*-variantti, c.909_921del (p.Arg304ValfsTer3), esiintyy noin 1,5 %:ssa rintasyöpätapauksista, ja sen arvioidaan suurentavan rintasyöpäriskin kaksinkertaiseksi (9,24). Solumallinnuksessa *MCPH1*-deleetion on todettu pidentävän kromosomien kondensaatioaikaa ja lisäävän rintaepiteelisolujen invasiivisuutta, ja mutaationkantajilla on puolestaan havaittu diagnoosivaiheessa merkitsevästi enemmän multifokaalista kasvaintyyppiä (38 %) verrattuna mutaatiota kantamattomiin (16 %) (24,38).

Bialleeliset *FANCM*-muutokset altistavat syöpähoitojen haittavaikutuksille

FANCM-geeni koodaa yhtä keskeisistä DNA-juosteiden välisiä kytköksiä (cross-links) korjaavista proteiineista. Näitä syntyy syöpähoitoissa käytettävien platinapohjaisten lääkkeiden seurauksena (39). Samalla DNA-korjausreitillä toimivia tekijöitä on liitetty Fanconin anemiaan, josta tunnetaan useiden eri geenien virheistä johtuvia komplementaatioryhmiä. Kaksi yleisintä proteiinin toiminnalle haitallista *FANCM*-varianttia, c.5101C>T (p.Gln1701Ter) ja c.5791C>T (p.Arg1931Ter), liittyvät erityisesti kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään. Viimeisimmän tiedon mukaan nämä variantit eivät kuitenkaan heterotsygoottisina lisää merkittävästi rintasyöpäriskiä (7).

FANCM-varianttien esiintyvyys on ollut suomalaisissa rintasyöpäkohorteissa noin 1,5–

Ydinasiat

- ▶ *BRCA1*, *BRCA2* ja *PALB2* ovat tärkeimmät suuren riskin rintasyöpäalttiisuusgeenit Suomessa ja maailmalla.
- ▶ Haitalliset variantit *ATM*-, *CHEK2*-, *MCPH1*- ja *RAD50*-geeneissä lisäävät myös sairastumisriskiä.
- ▶ *BRCA1*-, *BRCA2*- ja *PALB2*-geenivirheiden kantajat hyötyvät todennäköisesti PARP:n estäjiin perustuvista hoidoista.
- ▶ Molemmissa *FANCM*-geenikopioissa esiintyvät haitalliset variantit aiheuttavat suurentuneen syöpäriskin sekä altistavat solunsalpaaja- ja sädehoidon haittavaikutuksille.

3 % (c.5101C>T) ja 0,2–0,6 % (c.5791C>T), mutta ne ovat yhtä yleisiä myös terveessä väestössä (20,24,35). Molempien *FANCM*-geenikopioiden haitalliset muutokset eivät alkuperäisistä raporteista poiketen aiheuta Fanconin anemiaa, mutta ne on liitetty suurentuneeseen rintasyöpä- ja muiden syöpien riskiin sekä munasarjojen toiminnan enneaikaiseen hiipumiseen (39). Suomessa on raportoitu kaksi ja muualla maailmassa viisi rintasyöpätapausta, joissa molemmat *FANCM*-geenikopiot olivat vialliset ja potilaat saivat solunsalpaaja- ja sädehoidoista merkittäviä haittavaikutuksia, kuten sepsiksen tai vakavan sytopenian (24,40,41). Suomessa *FANCM* c.5101C>T- ja c.5791C>T-varianttien esiintyvyys on suhteellisen suuri, ja rintasyöpätapauksista noin 0,1–0,6 %:n on raportoitu olevan bialleelisia (24,35).

Haitallisten varianttien yhdistelmien kantajia enemmän rintasyöpään sairastuneiden kuin verrokkien joukossa

Vaikka haitalliset kohtalaisen ja suuren riskin geenivariantit ovat yksinäänkin merkittäviä alttiustekijöitä, niitä voi esiintyä myös erilaisina yhdistelminä. Suomessa yleisimmin esiintyvien varianttien yhdistelmien kantaji-

en (henkilöllä vähintään kaksi haitallista varianttia) ja bialleelisten tapausten (molemmat saman geenin kopiot viallisia) yhteenlaskettu esiintyvyys on suomalaisissa rintasyöpätapauksissa noin 0,5 % ja terveessä väestössä alle 0,1 %. Rintasyöpäkohorteissa esiintyy eniten *CHEK2* c.1100delC- ja *FANCM* c.5101C>T-variantteja, useimmiten yhdistyneinä toisiinsa suuren tai kohtalaisen riskin alleeleihin, mutta myös bialleelisessa muodossa (20,24,35). Varianttityhdistelmien kantajien rikastuminen potilasaineistoon viittaa siihen, että useammalla variantilla voi olla yhteisvaikutuksia syöpään sairastumisessa.

Lopuksi

Jopa 10 %:iin kaikista suomalaisista rintasyöpätapauksista on arvioitu liittyvän jokin tunnetuista suuren tai kohtalaisen riskin varianteista (24). Tämän perusteella rintasyöpäpotilaille voidaan suositella perinnöllisten tekijöiden selvittämistä diagnosoinnin yhteydessä, kun tietyt kriteerit täyttyvät. Näitä ovat sairastuneen sukutausta, sairastumisikä tai tietyt syöpäkasvaimen kliinis-patologiset parametrit, kuten kolmoisnegatiivisuus tietyn kokoluokan kasvaimissa tai medullaarinen histologiatyyppi. Geenitestauksen tuloksia voidaan hyödyntää potilaan ennusteen tarkentamisessa, leikkauksen laajuuden suunnittelemisessa sekä lääkehoitojen valinnassa. Kun suvussa periytyvä alttiustekijä on tunnistettu, geenitestausta voidaan laajentaa myös lähisukulaisiin. Geenivirheiden kantajat voidaan ohjata tihennettyyn seurantaan mammografia- tai magneettikuvantamisten avulla, yleensä nuorempina kuin väestöseulonnoissa. Hoitotulosten kannalta on keskeistä, että mahdollinen syöpä löydetään mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Suuren riskin geenivirheiden osalta rintasyöpäriskiä voidaan pienentää myös ehkäisevien leikkauksien avulla. Lisääntyvä geenitieto edistää henkilöiden, joiden rintasyöpäriski on suurentunut, entistä tarkempaa tunnistamista sekä voi auttaa kehittämään yksilöllisempiä lääkkeitä ja hoitoyhdistelmiä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Tilastoja ja tutkimusta. Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/>.
2. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2020;20:417–36.
3. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, ym. Breast cancer. *Lancet* 2021;397:1750–69.
4. Brunet J. Hereditary breast cancer and genetic counseling in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:7–9.
5. Karihtala P, Pöyhönen M, Svarvar C. Potilaalla on perinnöllinen rintasyöpäalttius – miten seuraan? *Duodecim* 2022;138:169–74.
6. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet* 2012;82:105–14.
7. 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.
8. Heikkinen K, Rapakko K, Karpinen SM, ym. RAD50 and NBS1 are breast cancer susceptibility genes associated with genomic instability. *Carcinogenesis* 2006;27:1593–9.
9. Mantere T, Winqvist R, Kauppila S, ym. Targeted next-generation sequencing identifies a recurrent mutation in MCHP1 associating with hereditary breast cancer susceptibility. *PLoS Genet* 2016;12:e1005816.
10. Ali RMM, McIntosh SA, Savage KI. Homologous recombination deficiency in breast cancer: Implications for risk, cancer development, and therapy. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60:358–72.
11. Rowlands CF, Allen S, Balmaña J, ym. Population-based germline breast cancer gene association studies and meta-analysis to inform wider mainstream testing. *Ann Oncol* 2024;35:892–901.
12. Kankuri-Tammilehto M, Schleutker J. Geneettinen alttius syövälle. *Duodecim* 2017;133:1773–81.
13. Mars N, Meretoja T, Widén E, ym. Rintasyöpäriskin arviointiin uusia genomityökaluja. *Duodecim* 2021;137:2127–61.
14. Mars N, Widén E, Kerminen S, ym. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;11:1.
15. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010;40:179–204.
16. Seo A, Orna SS, Unal S, ym. Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:5241–6.
17. 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.
18. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, ym. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811.
19. Vehkalahti R, Kajula O, Puistola U, ym. Pohjoissuomalaisen syöpäseulonta: takautuva seurantaratkaisu vuosilta 1992–2016. *Duodecim* 2021;137:75–83.
20. Nurmi AK, Suvanto M, Dennis J, ym. Pathogenic variant spectrum in breast cancer risk genes in Finnish patients. *Cancers* 2022;14:6158.
21. Pallonen TAS, Lempiäinen SMM, Joutsiniemi TK, ym. Genetic, clinic and histopathologic characterization of BRCA-associated hereditary breast and ovarian cancer in southwestern Finland. *Sci Rep* 2022;12:6704.
22. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010;1:397–412.
23. Sarantaus L, Huusko P, Eerola H, ym. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. *Eur J Hum Genet* 2000;8:10.
24. Tervasmäki A, Kumpula TA, Grip M, ym. Population-based study of recurrent DNA damage response gene variants in breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat* 2025;211:195–202.
25. Huusko P, Paakkonen K, Launonen V, ym. Evidence of founder mutations in Finnish BRCA1 and BRCA2 families. *Am J Hum Genet* 1998;62:1544–8.
26. Syrjäkoski K, Vahteristo P, Eerola H, ym. Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1529–31.
27. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, ym. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:134.
28. Färkkilä A, Launonen IM, Perez F, ym. DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyövän hoidossa. *Duodecim* 2021;137:2287–95.
29. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, ym. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1416–23.
30. Erkkö H, Dowty JG, Nikkilä J, ym. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res* 2008;14:4667–71.
31. Heikkinen T, Kärkkäinen H, Aaltonen K, ym. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. *Clin Cancer Res* 2009;15:3214–22.
32. Tung NM, Robson ME, Venz S, ym. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38:4274–82.
33. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, ym. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:277–88.
34. Kankuri-Tammilehto M, Tervasmäki A, Kraatari-Tiri M, ym. ATM c.7570G>C is a high-risk allele for breast cancer. *Int J Cancer* 2023;152:429–35.
35. Nurmi A, Muranen TA, Pelttari LM, ym. Recurrent moderate-risk mutations in Finnish breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2019;145:2692.
36. Pylkäs K, Tommiska J, Syrjäkoski K, ym. Evaluation of the role of Finnish ataxia-telangiectasia mutations in hereditary predisposition to breast cancer. *Carcinogenesis* 2007;28:1040–5.
37. Frago A, Melo M, Neves T, ym. Comprehensive analysis of patients with cancer with a positive CHEK2 test: are we getting closer to a genotype/phenotype correlation? *J Clin Oncol* 2023;41:10588.
38. Tervasmäki A, Mantere T, Eshraghi L, ym. Tumor suppressor MCHP1 regulates gene expression profiles related to malignant conversion and chromosomal assembly. *Int J Cancer* 2019;145:2070–81.
39. Catucci I, Osorio A, Arver B, ym. Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility. *Genet Med* 2018;20:452–7.
40. Sulkava S, Hakonen AH, Pöyhönen M, ym. Homozygous FANCM variant c.5101C>T p.(Gln1701*) in a patient with early onset breast cancer, chemotherapy toxicity, and chromosome fragility. *Cancer Rep (Hoboken)* 2025;8:e70283.
41. Ng JY, Warwick L, Craft P, ym. Myelodysplastic syndrome and multiple solid tumours in an individual with compound heterozygous deleterious FANCM variants: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2023;203:481–4.
42. McDevitt T, Durkie M, Arnold N, ym. EMQN best practice guidelines for genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet* 2024;32:479–88.

ANNA TERVASMÄKI, FT, tutkijatohtori

TUOMO MANTERE, FT, lääketieteellisen genomiikan dosentti, akatemiattutkija

Translational lääketieteen tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, MRC ja Biocenter Oulu, Oulun yliopisto

KATRI PYLKÄS, FT, syöpägenetiikan dosentti, lääketieteellisen genetiikan professori

Translational lääketieteen tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, MRC ja Biocenter Oulu, Oulun yliopisto
NordLab Oulu

OUTI KUISMIN, LT, lääketieteellisen genetiikan dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
Perinnöllisyyspoliklinikka ja harvinaisairauksien yksikkö, Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Anna Tervasmäki: Ei sidonnaisuuksia

Tuomo Mantere: Ei sidonnaisuuksia

Katri Pylkäs: Luottamustoimet (iCAN kansallisen ohjelman ohjausryhmän varajäsen, osallistuminen kansallisen Syöpästrategiatyön tutkimus ja data -työryhmään)

Outi Kuusmin: Hankkeet (ERN-ITHACA, European reference network (ERN) for rare malformation syndromes and rare intellectual and neurodevelopmental disorders (OYS:n edustajajäsen))