

Kristiina Aittomäki

professori emerita
Helsingin yliopisto, lääke-
tieteellisen genetiikan
ja perinnöllisyys
lääketieteen osasto

Kirsimari Aaltonen

LT, erikoislääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus,
kliinisen genetiikan
yksikkö ja Kustannus oy
Duodecim,
Lääkärin tietokannat

Maria K. Haanpää

LT, dosentti, ylilääkäri
Hus Kliininen genetiikka,
ERN Genturis National
Coordinator

Outi Kuismän

LT, dosentti,
apulaissyylilääkäri
Oys Perinnöllisyys-
lääketiede ja harvinais-
sairauksien yksikkö ja
Oulun yliopisto, kliinisen
lääketieteen tutkimus-
yksikkö

Venla Kurra

LT, perinnöllisyyslääke-
tieteen erikoislääkäri
Tays Perinnöllisyys-
poliklinikka ja perinnöllis-
suyslääketieteen
kliininen opettaja,
Tampereen yliopisto

Marika Mäkinen

LL, apulaissyylilääkäri
Kys Perinnöllisyys-
poliklinikka

Rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden testaus on laajentunut kohtalaisen riskin geeneihin

- Kohtalaisen riskin rintasyöpäalttiutta aiheuttavien geenien patogeeneisiin variantteihin liittyy 20–40 %:n elinikäinen sairastumisriski.
- Näitä geenejä ovat *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NF1* sekä mahdollisesti *BARD1* ja *FANCM*.
- Munasarjasyöpäalttius liittyy geeneihin *BRIP1*, *RAD51C* ja *RAD51D*.
- Kohtalaisen riskin geenien ja *PALB2*:n patogeeneisten varianttien yhteenlaskettu esiintyvyys suomalaisilla rintasyöpäpotilailla on noin 8 %, perheittäin esiintyvässä rintasyövässä noin 13 %.
- Variantin kantajan syöpäriskiä arvioidessa tulee huomioida sukuhistoria.

GEENIPANEELIT ovat osa periytyvän rintasyöpäalttiuden selvittelyä (1). Suuren riskin geenien, kuten *BRCA1/2* ja *PALB2*, ohella paneeleihin sisältyy vaihtelevasti kohtalaisen riskin (moderate risk) geenejä. Niihin liittyvä syöpäalttius, varianttien yleisyys ja kliiniset käytännöt eroavat merkittävästi suuresta riskistä.

Perinnöllisyyslääketieteessä suureen riskiin luetaan geenit, joiden patogeeneisiin ja todennäköisesti patogeeneisiin variantteihin (jatkossa myös PV) liittyy yli 40 %:n elinikäinen rintasyöpäriski. Kohtalaiseen riskiin luetaan geenit, joissa vastaava riski on 20–40 % väestöriskin ollessa 13 % (2,3).

Kohtalaisen riskin geenejä ovat *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NF1* ja mahdollisesti *BARD1* ja *FANCM* (4). *BRIP1* on munasarjasyövän mutta ei rintasyövän alttiusgeeni (5).

Kohtalaisen riskin varianttien kantajien syöpäriskiinkin vaikuttaa merkittävästi suvun syöpähistoria, joka tulee huomioida yksilöllisen riskin määrittämisessä. Tässä auttavat laskentaohjelmat, kuten CanRisk, ja vähäisen riskin varianteista muodostettavat polygeeniset riskisummat (5,6).

Suomalaisessa tutkimuksessa *PALB2*-, *ATM*-, *BARD1*-, *CHEK2*-, *RAD51C*-, *RAD51D*-, *BRIP1*- tai *FANCM*-variantti todettiin 12,9 %:lla perheittäin esiintyvässä rintasyövässä ja 8,3 %:lla valikoimattomassa rintasyöpäaineistossa; 6,7 %:lla ilman *FANCM*-geeniä (kuvio 1) (7).

BRCA1/2-geenien patogeeneisiä variantte-

ja todettiin 1,8 %:lla, joten kohtalaisen riskin variantit ovat merkittävästi suuren riskin variantteja yleisempiä. Muihin maihin verrattuna molempien kokonaisesiintyvyyden on arvioitu olevan Suomessa samaa tasoa kuin muualla, mutta suuri osa varianteista on niin kutsuttuja perustajamuutoksia.

Kohtalaisen riskin varianttien yleisyyden vuoksi todennäköisyys bialleelisten muutosten (PV molemmissa geeniparin geeneissä) esiintymiseen kasvaa. Tällöin syöpäriski on usein suuren riskin tasoa ja kliininen oireisto erilainen kuin heterotsygoottisilla kantajilla (taulukko 1).

Kahden eri geenin kohtalaisen riskin variantin yhdistelmä on todettu noin 0,5 %:lla suomalaisista rintasyöpäpotilaista, mutta kombinaatioiden vaikutus rintasyöpäriskiinkin tunnetaan huonosti (8).

Kohtalaisen riskin geenit

ATM-geeni koodaa proteiinikinaasia, joka aktivoituu vasteena DNA-vaurioon. Se osallistuu DNA:n korjaukseen ja solusyklin pysäyttämiseen. *ATM*-geenin heterotsygoottiset patogeeniset variantit liittyvät useimmiten kohtalaiseen rintasyöpäriskiinkin (20–30 %), mutta myös korkean riskin variantteja tunnetaan (9).

Varianttien kantajia seurataan kohtalaisen riskin ohjeistuksen mukaisesti. Jos todetaan suuren riskin variantti, rintojen seuranta tapahtuu magneettikuvantamisella (MK) ja mammografialla. Riskiä vähentävän kirurgian hyö-

Viittaus:

Suom Lääkäril 2026;81:e47346
www.laakarilehti.fi/e47346



Minna Pöyhönen

professori,
osastonylilääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus,
Huslab Genetiikka ja
Kliininen farmakologia ja
Helsingin yliopisto,
lääketieteellisen
genetiikan ja
perinnöllisyyslääke-
tieteen osasto
ja soveltavan
kasvaingenomiikan
tutkimusohjelma
sekä ERN Genturis

Heidi Toiminen

LL, vs. ylilääkäri
Tays Perinnöllisyys-
poliklinikka

Minna

Kankuri-Tammilehto

LT, ylilääkäri,
vastuualuejohtaja
Tyks, Kliininen genetiikka

Suomen

**Perinnöllisyyslääkäri-
yhdistys ry:n
syöpätyöryhmä**

KIRJALLISUUTTA

- Aittomäki K, Aaltonen KM, Kuismäki O ym. Suuren riskin rintasyöpäalttiuden seuranta on geenikohtaista. Suom Lääkäril 2023;78:e34915. www.laakarilehti.fi/e34915
- Aittomäki K, Peltomäki P. Syövän genetiikka. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. Lääketieteellinen genetiikka. 1. painos. Kustannus oy Duodecim 2016;279-99.

dyistä ei ole näyttöä. Haimasyövän elinikäiseksi riskiksi on arvioitu 5–10 % (10) ja munasarjasyövän 2–3 % (11).

Bialleeliset *ATM*-geenivirheet aiheuttavat varhaislapsuudessa alkavan ataksia-telangiektasia-oireyhtymän. Sitä sairastavilla naisilla on suurentunut eri syöpien riski, joten heille on oma seurantaohjelmansa (12). Profylaktista mastektomia voidaan harkita yksilöllisesti.

BARD1-geenin koodaama proteiini muodostaa *BRCA1*-geenin kanssa kompleksin, joka liittyy *BRCA1*-geenin kasvainten kasvua hillitsevän vaikutukseen (13). *BARD1*-geenin PV-muutokset liitetään lievästi ja kohtalaisesti kohonneeseen rintasyöpäriskiin (17–30 %), etenkin kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään (TNBC). Yhteyttä munasarjasyöpäriskiin ei ole voitu osoittaa.

BARD1-variantit saattavat toimia myös riskiä lisäävänä tekijänä *BRCA1/2*-geenin patogeenisista muutosta kantavilla henkilöillä. Nykytiedon perusteella *BARD1*-geenin vaikutus kasvainalttiuteen on epäselvä. Toistaiseksi muutoksen kantajien seurannan tulisi perustua sukuhistoriaan (14).

BRIP1-geenin koodaama proteiini muodostaa *BRCA1*-geenin kanssa kompleksin, joka osallistuu DNA-vaurioiden korjaamiseen. *BRIP1*-variantteihin liittyy kohonnut munasarjasyöpäriski (elinikäinen riski keskimäärin 6 %) (15), mutta yhteys rintasyöpäalttiuteen on epäselvä, eikä geeniä enää pidetä rintasyöpäalttiutteenä (5,16,17).

Rintasyöpäseurannan tulisi *BRIP1*-suvuissa perustua suvun rintasyöpähistoriaan, ei variantin toteamiseen, vaikka sellainen olisi todettu. Munassarjasyöpäriskin vuoksi riskiä vähentävä munasarjojen ja -johdinten poisto 50 vuoden iässä on perusteltu, jos henkilö tätä toivoo (18). Bialleeliset patogeeniset *BRIP1*-geenivirheet aiheuttavat Fanconin anemiaa (FANCI).

CHEK2 on proteiinikinaasi, joka aktivoituu vastineena DNA-vaurioon ja osallistuu solusyklin pysäyttämiseen. *CHEK2*-geenin patogeeniset variantit on yhdistetty kohtalaiseen rintasyöpäriskiin (23–27 %) (19,20). Lähisuvun rintasyöpätapaukset vaikuttavat *CHEK2*-geenivirheen kantajien riskiin. Useat rintasyöpätapaukset lähisuvussa suurentavat riskiä (21).

Suomessa yleisin on c.1100delC-muutos, mutta tunnetaan myös muutoksia, joihin liittyy samankaltainen rintasyöpäriski, sekä muutoksia, jotka eivät yksin merkittävästi lisää riskiä. *CHEK2*-variantin kantajanaisia seurataan kohtalaisen riskin mukaisesti, joissakin suvuisissa tarvittaessa MK:lla. Profylaktisen kirurgian hyödyistä ei toistaiseksi ole näyttöä. Bialleeliset *CHEK2*-geenin patogeeniset variantit aiheuttavat suuren rintasyöpäriskin, ja näitä naisia tulisi seurata samoin kuin *BRCA1/2*-varianttien kantajia. Muiden syöpien riskistä ei ole yksiselitteistä näyttöä.

FANCM on mahdollinen TNBC-rintasyövän alttiutteen geeni. Sen merkitys alttiutteenä on ollut epäselvä erityisesti koskien missense-variantteja (22). Suomalaisessa aineistossa lyhentyneeseen proteiinituotteeseen johtavan variantin (Q1701X) esiintyvyys kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä oli 5,6–6,6 % ja verrokeilla 1,4–2,5 % (23).

Variantin sijainti geenissä vaikuttaa riskiin siten, että geenin alkupään muutoksiin liittyy mahdollisesti suurempi riski. Sukulaisten tutkimus ei tässä vaiheessa ole aiheellista, ellei kyseessä ole bialleelinen muutos.

Bialleeliset *FANCM*-muutokset aiheuttavat kohonneen syöpäriskin, myös varhaiseen rintasyöpään, mutta eivät aiheuta klassista Fanconin anemiaa (24,25). Lisäksi ne on yhdistetty munasarjan vajaatoimintaan ja miehillä ei-obstruktiiviseen atsoospermiaan (26,27).

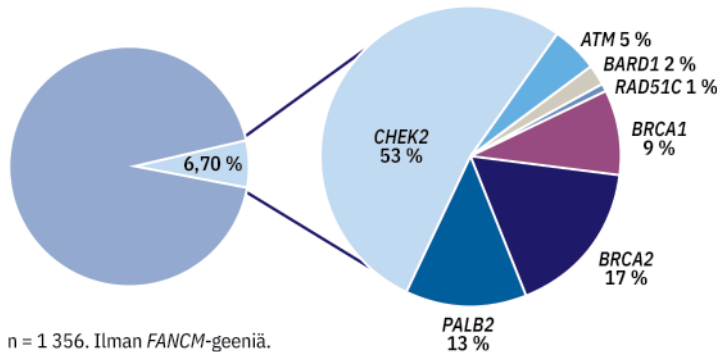
NF1 koodaa kookasta neurofibromin proteiinia, joka toimii useissa eri signaalintireiteissä (kuten Ras/MAPK sekä Akt/mTOR). *NF1* kuuluu kasvunrajoitegeeneihin, ja sen mutaatiofrekvenssi on yksi suurimpia.

NF1-geenin patogeeniset variantit aiheuttavat neurofibromatoosin. Se on yleinen perinnöllinen oireyhtymä, jossa fenotyypin vaihtelu on laaja. Tyypillisiä oireita ovat ihon maitokahviläiskät ja hyvänlaatuiset neurofibroomat. *NF1*-geenivirheisiin liittyviä pahanlaatuisia kasvaimia ovat MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor), gliooma ja rintasyöpä.

Kohtalainen rintasyöpäriski (20–40 %) koskee erityisesti nuoria naisia, joten rintojen MK-tutkimusta suositellaan 30–50 vuoden iässä. Uudet muutokset selittävät lähes puolet

KUVIO 1.

Kohtalaisen riskin variantit suomalaisilla rintasyöpäpotilailla



TAULUKKO 1.

Rinta- ja munasarjasyöpiin liittyvät kohtalaisen riskin geenit

Geeni #OMIM	Perustaja- muutokset	Elinikäinen syöpäriski, %		Muut syövät ja fenotyypit
		RS	MSS	
<i>ATM</i> 114480	c.7570G>C c.6908dupA	21–24 % ⁽³²⁾	2–3 ⁽¹¹⁾	Muita syöpiä: haimasyöpä LTR 5– 10 % ⁽¹⁰⁾ Bialleelisena ataksia- teleangiektasiaoire- yhtymä
<i>BARD1</i> 601593	–	17–30 ⁽³²⁾	–	–
<i>BRIP1</i> 605882	–	–	5–15% ⁽³²⁾	Bialleelisena Fanconin anemia (FANCI)
<i>CHEK2</i> 604373 114480	c.1100delC c.319+2T>A	23–27 ⁽³²⁾	–	Bialleelisena suuri rintasyöpäriski
<i>FANCM</i> 609644	Q1701X	–	–	Bialleelisena peittyvä- sti periytyvä FANCM -syöpäalttius (mm. suuri rintasyöpäriski) Naisilla POI, miehillä ei-obstruktiivinen atoospermia
<i>NF1</i> 613113	–	20–40% ⁽³²⁾	–	Neurofibromatoosi tyyppi 1 (hetero- tsygoottiset muutokset) Muita syöpiä: MPNST, gliooma
<i>RAD51C</i> 613399	ex1-7dup	~20 ⁽³²⁾	10–15 ⁽³²⁾	Bialleelisena Fanconin anemia (FANCO)
<i>RAD51D</i> 614291	c.576+1G	~20 ⁽³²⁾	10–20 ⁽³²⁾	–

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man, RS = rintasyöpä, MSS = munasarjasyöpä.
LTR = life-time risk, POI = munasarjojen toiminnan enneaikainen hiipuminen.
MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor.

- Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Cancer in Finland 2019. Cancer Society of Finland Publication No. 98. Helsinki 2021.
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R ym. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440–51.
- Hanson H, Kulkarni A, Loong L ym. UK consensus recommendations for clinical management of cancer risk for women with germline pathogenic variants in cancer predisposition genes: RAD51C, RAD51D, BRIP1 and PALB2. *J Med Genet* 2023;60:417–29.

tapauksista, joten negatiivinen sukuhistoria ei sulje pois neurofibromatoosia (28).

RAD51C ja RAD51D ovat rakenteeltaan samankaltaisia RAD51-rekombinaasin kanssa. Niiden funktio liittyy homologiseen rekombinaatioon, kuten monien muiden rinta- ja munasarjasyöpäalttiusgeenien (29). Geenien patogeneisiin variantteihin liittyvä syöpäriski vaihtelee eri tutkimuksissa.

Yangin ym. tutkimuksessa rintasyövän elinikäinen riski oli *RAD51C*:n ja *RAD51D*:n patogeneisten varianttien kantajilla 21 % ja 20 % ja munasarjasyövän riski 11 % ja 13 % vastaavas-

ti (30). Positiivinen sukuhistoria voi kuitenkin nostaa molempien syöpien riskin suuren riskin geenien tasolle. Rintasyöpäriski koskee erityisesti TNBC:tä (5).

Kantajien seuranta, riskiä vähentävät toimenpiteet

Kohtalaisen riskin varianttien kantajille suositellaan mammografiaa 40 vuoden iästä lähtien ja 60 vuoden ikään saakka vuosittain. 60–70-vuotiaiden seuranta suositellaan nykyisin tapahtuvaksi väestöseulonnassa joka toinen vuosi.

Tulevaisuudessa seurannan toteuttaminen väestöseulonnan yhteydessä jo 40 vuoden iästä alkaen olisi paras vaihtoehto, koska se varmistaisi seurannan toteutumisen eri puolilla Suomea.

Vaikka kohtalaisen riskin rintasyöpäalttiusdessa ei yleensä tehdä riskiä vähentäviä toimenpiteitä, ne voivat olla perusteltuja henkilöillä, jotka ovat bialleellisia *CHEK2*- ja *ATM*-geenien patogeneisten varianttien kantajia.

Kohtalaisen riskin geeneihin *BRIP1*, *RAD51C* ja *RAD51D* liittyy kohonnut munasarjasyövän riski. Nämä kuuluvat HRR (homologous recombination repair) -polun geeneihin.

Esimerkiksi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) on hiljattain muuttanut näihin geeneihin liittyvää munasarjasyövän riskiä ja suosittelee riskiä vähentävää munasarjojen ja -johdinten poistoa 45–50 vuoden iässä (taulukko 1) (31–34).

Munasarjasyövän elinikäisen riskin ollessa 5 % toimenpide on myös taloudellisesti arvioituna kannattava (35). Kantajia tulisi informoida riskiä vähentävän toimenpiteen mahdollisuudesta, ja heidät tulisi lähettää gynekologiseen konsultaatioon.

Vähäinen munasarjasyövän riski voi liittyä myös *ATM*- ja mahdollisesti *BARD1*-geeniin. Koska monet kohtalaisen riskin geeni kuuluvat HRR-polkuun, niiden kohdalla kohdennettuja molekyylihoitoja, PARP:n estäjiä, voitaneen tulevaisuudessa käyttää (36).

Myös Lynchin oireyhtymän geeneihin liittyy suurentunut munasarjasyövän riski, mutta lisääntynyttä rintasyövän riskiä ei ole osoitettu (37).

Suvun tutkimukset kohtalaisen riskin rintasyöpäalttiusdessa

Suuren riskin rintasyöpäalttiusdessa potilaan sukulaisille tarjotaan ennustavaa geenitestautta, kun patogeneinen variantti on tunnistettu suvussa. Kohtalaisen riskin varianttien kohdalla sukulaisten tutkimus ulotetaan usein vain syöpään sairastuneen kantajan ensimmäisen

6 www.canrisk.org

7 Nurmi AK, Suvanto M, Dennis J, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Pathogenic variant spectrum in breast cancer risk genes in Finnish patients. *Cancers (Basel)* 2022;14:6158.

8 Nurmi A, Muranen TA, Peittari LM ym. Recurrent moderate-risk mutations in Finnish breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2019;145:2692–700.

9 Kankuri-Tammilehto M, Tervasmäki A, Kraatari-Tiri M, Rahikkala E, Pylkäs K, Kuismin O. ATM c.7570G>C is a high-risk allele for breast cancer. *Int J Cancer* 2023;152:429–35.

10 Hsu FC, Roberts NJ, Childs E ym. Risk of pancreatic cancer among individuals with pathogenic variants in the ATM gene. *JAMA Oncol* 2021;7:1664–8.

11 Kurian A, Hughes E, Handorf E ym. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *Precis Oncol* 2017;1:1–12.

12 Neves R, De Dios Perez B, Panek R ym. Development of cancer surveillance guidelines in ataxia telangiectasia: A Delphi-based consensus survey of international experts. *Cancer Med* 2023;12:14663–73.

13 Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, Tonin PN. Literature review of BARD1 as a cancer predisposing gene with a focus on breast and ovarian cancers. *Genes (Basel)* 2020;11:856.

14 Graffeo R, Rana HQ, Conforti F ym. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast* 2022;65:32–40.

15 Ramus SJ, Song H, Dicks E ym. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.

16 Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P ym. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:1104–9.

17 Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramseser J ym. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20:7.

18 Easton DF, Lesueur F, Decker B ym. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: Implications for gene panel testing. *J Med Genet* 2016;53:298–309.

19 Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H ym. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71:432–8.

asteen sukulaisiin, koska näiden geenien varianttien vaikutus syöpäriskeihin on vähäisempi ja siihen vaikuttavat merkittävästi myös muut geneettiset ja ympäristötekijät.

Sukulaisten tutkimusten rajoittaminen edellyttää kuitenkin potilaan huolellista neuvontaa, sillä perinnöllisen syöpäpäättöiden tunnistaminen suvussa voi aiheuttaa suurta huolta sukulaisissa, vaikka riski olisi pieni. Tämän vuoksi informaatiota tarvitaan myös etäisimmille sukulaisille.

Vähäisen riskin variantit, polygeeninen riskisumma (PRS) ja rintasyöpäpäättö

Tunnetut suuren ja kohtalaisen riskin alttiuseen selittävät vain osan perheittäin esiintyvistä rintasyöpävistä. Koko genomien assosiaatiotutkimuksilla (GWAS) on lisäksi tunnistettu rintasyöpälle altistavia varianteja. Yksittäisinä niillä on vain vähäinen vaikutus rintasyöpäriskeihin, mutta yhdessä niiden on arvioitu selittävän jopa 30 % rintasyöpän periytyvyydestä (38).

Vähäisen riskin varianteista voidaan muodostaa polygeenisia riskisummaa, joiden avulla pyritään ennustamaan rintasyöpäriskeä yksilötasolla (39). Ennustearvoa niillä näyttäisi olevan yhdistettynä suuren ja kohtalaisen riskin variantteihin, mahdollisesti myös muihin riski-

tekijöihin (21,38). Käyttöä yksilöllisessä riskin arvioinnissa tulee edelleen arvioida tieteellisissä tutkimuksissa.

Lopuksi

Rintasyöpäpäättöiden geneettisten tutkimusten laajeneminen kohtalaisen riskin geeneihin on parantanut diagnostiikkaa, mutta patogeenisien varianttien kantajien seuranta ja syöpäriskeiden määrittäminen eivät ole yhtä suoraviivaisia kuin suuren riskin geeneissä.

Kohtalaisen riskin varianttien kohdalla tulee huomioida potilaan sukulaisuus, jonka perusteella riski voi kasvaa merkittävästi. Varianttien yleisyyden vuoksi myös bialleelisia, usein suuren riskin aiheuttavia muutoksia tunnistetaan. Toisaalta sukulaisten geneettiset tutkimukset voidaan rajoittaa vain aivan lähisukulaisiin.

Kuten tästäkin katsauksesta ilmenee, monien kohtalaisen riskin geenien ja niiden varianttien merkitystä joudutaan arvioimaan uudelleen uusien tutkimustulosten pohjalta. Siten kyseisiin geeneihin liittyvä tieto ja suositukset varianttien kantajien hoidosta ja seurannasta saattavat muuttua (40,41). Rinta- ja munasarjasyöpiä hoitavien ja periytyvyyttä selvittävien lääkärin tuleekin seurata tilannetta aktiivisesti. ●

20 Cybulski C, Wokotortczyk D, Jakubowska A ym. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3747–52.

21 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;11:6383.

22 Figlioli G, Billaud A, Ahearn TU ym. FANCM missense variants and breast cancer risk: a case-control association study of 75,156 European women. *Eur J Hum Genet* 2023 31:578–87.

23 Kiiski JI, Peittari LM, Khan S ym. Exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for triple-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:15172–7.

24 Nynäs E, Sulkava S, Nurmi AK, Suvanto M, Aittomäki K, FinnGen; Nevanlinna H. Recessive FANCM cancer syndrome with high cancer risks, chemotherapy toxicity, chromosome fragility, and gonadal failure. *Genet Med* 2025;27:101521.

25 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

related risks in people with a family history of breast cancer (14.11.2023). www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations#surveillance-and-strategies-for-early-detection-of-breast-cancer

26 Heddar A, Ogur C, Da Costa S ym. Genetic landscape of a large cohort of primary ovarian insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. *EBioMedicine* 2022;84:104246.

27 Kasak L, Punab M, Nagirnjaja L ym. Bi-allelic recessive loss-of-function variants in FANCM cause non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet* 2018;103:200–12.

28 Carton C, Evans DG, Blanco I ym. On behalf of the ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EclinicalMedicine* 2023;6:101818.

29 Yoshimura A, Imoto I, Iwata H. Functions of breast cancer predisposition genes: Implications for clinical management. *Int J Mol Sci* 2022;23:7481.

30 Yang X, Song H, Leslie G ym. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1242–50.

31 NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and

related risks in people with a family history of breast cancer (14.11.2023). www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations#surveillance-and-strategies-for-early-detection-of-breast-cancer

32 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 3.2026. Familial/Genetic high-risk assessment: breast, ovarian, pancreatic, and prostate: Gene summary risks and management. nccn.org/guidelines

33 Liu YL, Breen K, Catchings A ym. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for ovarian cancer: A review and clinical guide for hereditary predisposition genes. *JCO Oncol Pract* 2022;18:201–9.

34 Ngeow J, Chiang J, Astiazaran-Symonds E ym. Management of individuals with heterozygous germline pathogenic variants in RAD51C, RAD51D, and BRIP1: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2025;27:101557.

35 Manchanda R, Menon U. Setting the threshold for surgical prevention in women at increased risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:34–42.

36 Färkkilä A, Launonen IM, Perez F, Virtanen A ja Lassus

H. DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyöpän hoidossa. *Duodecim* 2021;137:2287–95.

37 Fumme E, Navarro P, Plazzer JP, Frayling IM, Knott S, Tenesa A. Estimating cancer risk in carriers of Lynch syndrome variants in UK Biobank. *J Med Genet* 2024;61:861–9.

38 Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast* 2023;67:71–7.

39 Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K ym. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv036.

40 Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen Jet ym. Breast cancer risk genes – Association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021;384:428–39.

41 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.

SIDONNAISUODET
Venla Kurra: Työsuhdet (FinnGen).
Muut kirjoittajat: Ei sidonnoituksia.