

## TIEDE

ALKUPERÄISTUTKIMUS Suom Lääkäril 2023; 78 : e34414 www.laakarilehti.fi/e34414 (Julkaistu 23.2.2023)

## BRCA-geenivirhe löytyy kymmenesosasta rinta- ja munasarjasyöpäsuvuista Tyksin erva-alueella

**Lähtökohdat** Perinnöllisysselvittelyissä rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden vuoksi käyneiden sukujen määrä on Tyksin erva-alueella nelinkertaistunut 10 vuodessa. Tutkimuksessa selvitettiin BRCA-geenivirhettä kantavien sukujen osuus.

**Menetelmät** Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tarkastellaan Tyksin kliinisen genetiikan tutkimuksissa rinta- ja munasarjasyöpäalttiusepäilyn vuoksi käyneitä sukuja vuodesta 1996 alkaen. Geenitutkimuksia tehtiin 904, ja tutkimustuloksen tai sukuun perusteella suuren riskin sukuja löydettiin 852. Munasarjasyöpänäytteiden BRCA-tulokset analysoitiin vuosilta 2017–2020.

**Tulokset** Uusien BRCA-sukujen osuus suuren riskin suvuista oli 9,6 % (82/852). Sukukohtaisia patogeenisia variantteja oli BRCA1-geenissä 9/38 (24 %) ja BRCA2-geenissä 8/44 (18 %), loput olivat valtamutaatioita. Kliiniseltä merkitykseltään epäselviä BRCA2-VUS-variantteja oli BRCA2-geenivirheistä noin kolmasosa (13/44). Munasarjasyöpänäytteistä 6/144 (4,2 %) oli germinaalisia.

**Päätelmät** BRCA-sukujen osuus on pienentynyt 20 %:sta 10 %:iin, kun testaus on laajentunut suurempaan potilasryhmään. Suuri BRCA2-VUS-löydösten määrä voi heijastaa runsasta sukukohtaisten geenivirheiden osuutta Lounais-Suomessa. Munasarjakasvaimesta todettujen germinaalisten BRCA-muutosten määrä on pieni. Alueellisen varianttiprofiilin tunteminen parantaa geenitulosten tulkintaa.

**Terhi Pallonen, Pia Pohjola, Salla Lempiäinen, Titta Joutsiniemi, Minna Kankuri-Tammilehto**



VERTAISARVIOITU  
KOLLEGIALT GRANSKAD  
PEER-REVIEWED  
www.tsv.fi/tunnus

Rintasyöpään sairastuu Suomessa naisista joka kahdeksas (1). Arviolta 5–10 % rintasyövistä johtuu yksittäisestä suuren riskin perinnöllisestä (germinaalisesta) geenivirheestä (2,3). Parhaiten tunnetut alttiusgeenit ovat *BRCA1* ja *BRCA2*: aikaisempien tutkimusten perusteella ne selittävät perinnöllisen rintasyöpäalttiuden noin 20 %:ssa suvuista (4,5). Tyksin erityisvastuualueella (erva) saadut uudet havainnot poikkeavat tästä.

*BRCA1*-geenivirhettä kantavilla naisilla elinikäinen rintasyöpäriski on 60–70 % ja *BRCA2*-kantajilla 50–70 %. Munasarjasyövän riski on *BRCA1*-kantajilla noin 40 % ja *BRCA2*-kantajilla noin 20 % (6,7). Miehillä erityisesti *BRCA2*-kantajuuteen liittyy eturauhassyöpäriski (8).

Sekä *BRCA1*- että *BRCA2*-geenistä tunnetaan yli 1 800 patogeenistä varianttia eli geenivirhettä (9). *BRCA*-geenivirheet ovat lähes aina perittyjä, vain noin 0,3 %:ssa tapauksia patogeeninen variantti on de novo eli sitä ei ole aikaisemmin esiintynyt suvussa (10).

Aikaisemmin on raportoitu, että Suomessa noin 80 % *BRCA*-geenivirheistä on valtamutaatioita (11). Suuri osuus johtuu perustajavaikutuksesta. Suomenniemeen tuli aikoinaan pieni joukko ihmisiä, ja heidän mutaationsa ovat rikastuneet maantieteellisesti ja kulttuurisesti eristäytyneessä maassa. Tutkimuksessamme selvitämme Tyksin erva-alueen varianttiprofilia.

*BRCA*-suvut on tärkeää löytää, sillä niissä ennustetta voidaan parantaa syöpäriskiä pienentävän kirurgian avulla (12), kuten poistamalla munanjohtimet ja munasarjat. Tehostettu seuranta mahdollistaa rintasyövän varhaistoteamisen (13).

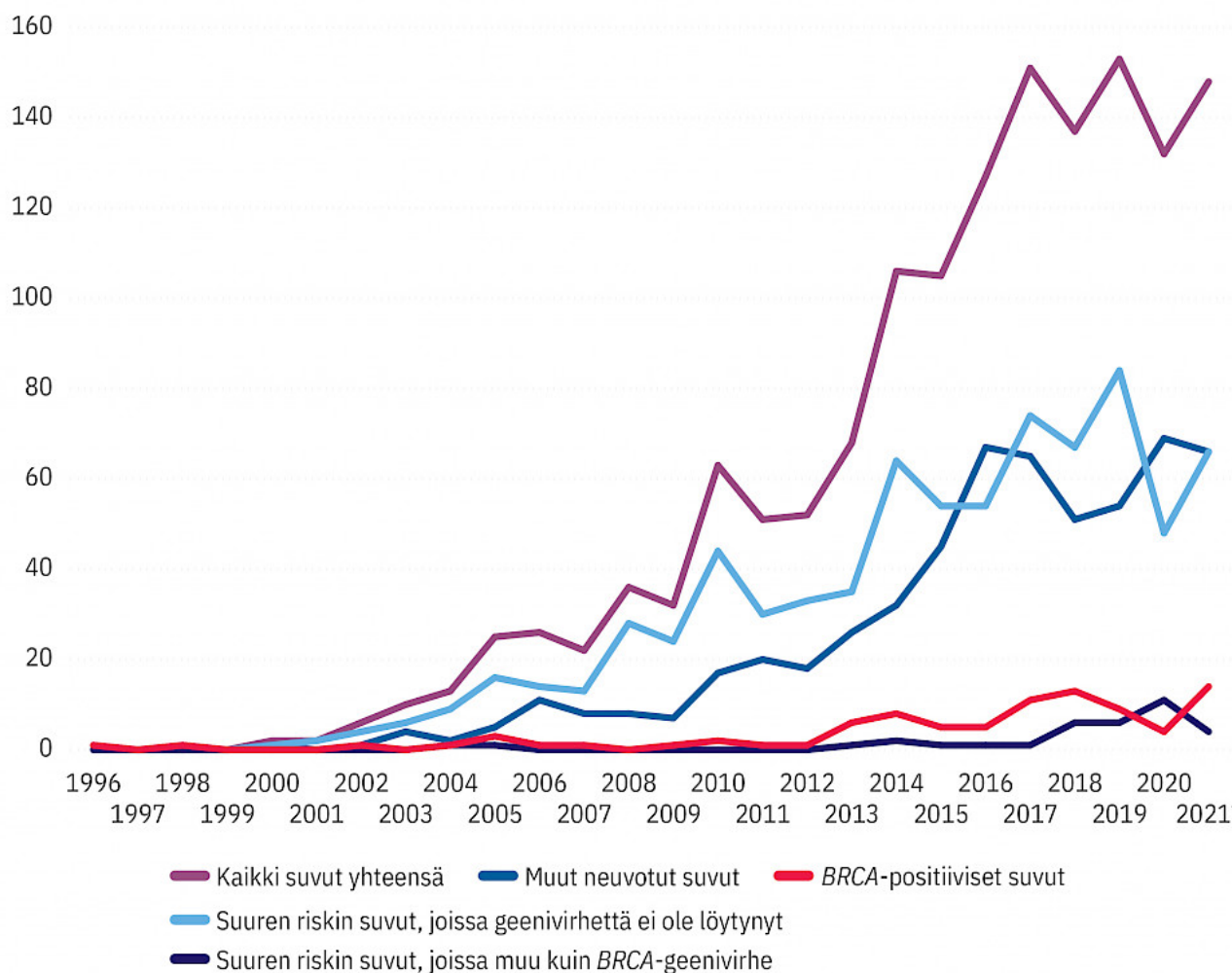
Geenitutkimusta ei tehdä kaikille rintasyöpäpotilaille, vaan se järjestetään sukuun tai potilaan sairauden perusteella. Tämä on kustannusvaikuttava menetelmä *BRCA*-sukujen löytämiseksi (14). Tyksissä käytössä oleva geenipaneelitutkimus kattaa kaikki nykyään tunnetut rinta- ja munasarjasyöpäalttiuteen liittyvät geenit.

## Aineisto ja menetelmät

Retrospektiivinen kohorttitutkimus kattaa kaikki Tyksin perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalla rintasyöpäalttiusepäilyn vuoksi neuvonnassa käyneet suvut 1/1996–6/2021 (kuvio 1). Tyksin erva-alue kattaa Varsinais-Suomen, Satakunnan ja vuodesta 2013 lähtien Vaasan sairaanhoitopiirin. Myös ahvenanmaalaisia sukuja on käynyt neuvonnassa.

KUVIO 1.

## Perinnöllisen rinta- ja/tai munasarjasyöpäpäpäilyn vuoksi neuvonnassa käyneet suvut Tyksin erva-alueella 1996–2021



Vuoden 2021 määrä on estimoitu alkuvuoden 6 kk:n perusteella. Vuoden 2013 jälkeen todettiin Vaasan sairaanhoitopiirissä 13, Satakunnan shp:ssä 8, Ahvenanmaan shp:ssä 2 ja Varsinais-Suomen shp:ssä 39 uutta *BRCA*-sukua. Neuvottujen sukujen määrä on nelinkertaistunut 10 vuodessa.

Tutkimuksessamme selvitetään *BRCA*-varianttiprofilia sukuperusteisesti. Analyysi ei raportoi *BRCA*-suvuissa sukulaisille tehtyjä geenitutkimuksia. Suvut on luokiteltu suuren rintasyöpäriskin suvuiksi tai muiksi suvuiksi (kuvio 1) (taulukko 1).

Rintasyöpäalttiussukujen löytämiseksi lähetekriteerit perinnöllisyyslääketieteelliseen selvittelyyn (15) ovat löysemmät kuin Lundin modifioituneet kriteerit (taulukko 1), joita perinnöllisyyslääkärit käyttävät (16). Perinnöllisyyslääkäri on arvioinut sukuhistorian ja potilaan sairaustietojen perusteella germinaalisen geenivirheen todennäköisyyttä. Lähetekriteerit ja geenitestauskriteerit on mainittu Lääkärilehdessä aikaisemmin (17).

Perinnöllisyyslääkäri on arvioinut sukuhistorian ja potilaan sairaustietojen perusteella germinaalisen geenivirheen todennäköisyyttä. Suvun geenivirheen etsiminen aloitetaan sairaasta henkilöstä. DNA eristetään laskimoverinäytteen valkosoluista. Menehtyneen henkilön tutkimus voidaan tehdä kudospäätteen DNA:sta.

Tutkimusmahdollisuudet ovat parantuneet ajan kuluessa. 1990-luvun lopulla tutkittiin pelkästään valtamutaatiot eli Suomessa yleiset *BRCA*-geenivirheet (3). Pian tuli mahdolliseksi *BRCA*-geenien tutkiminen kokonaisuudessaan Sanger-sekvensoinnilla, mutta varhaiset menetelmät eivät havainneet geenivirheitä yhtä hyvin kuin nykyiset.

Vuodesta 2011 lähtien on käytetty *BRCA*-geenien Sanger-sekvensoinnin lisäksi (14) geenin sisäisiä häviämiä ja kahdentumia tunnistavaa menetelmää (MLPA). Vuodesta 2017 alkaen on laajemmin käytetty uuden sukupolven sekvensointia (NGS), joka mahdollistaa usean geenin paneelitutkimuksen (17). Vuonna 2017 geenipaneelien käyttöä käytettiin 17 %:ssa diagnostisista tutkimuksista ja vuonna 2019 kaikissa seulontatutkimuksissa suvun diagnoosin saamiseksi.

Nykyään paneeli kattaa geenit, jotka on yhdistetty lisääntyneeseen rintasyöpäalttiuteen (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *FANCM*), munasarjasyöpäalttiuteen (*BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*) sekä Lynchin oireyhtymään, johon liittyy hieman suurentunut munasarjasyövän riski (*EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) (17,18,19,20,21). Todetut variantit on kuvattu Human Genome Variation Society (HGVS) nomenklatuurin mukaisesti ja varianttien luokitteluun on käytetty American College of Medical Genetics and Genomicsin (ACMG) ohjeistuksia: benigni, todennäköisesti benigni, kliiniseltä merkitykseltään epäselvä (variant of unknown significance, VUS), todennäköisesti patogeeninen tai patogeeninen (22,23).

Vuodesta 2015 lähtien on *BRCA*-tutkimuksia tehty myös munasarjasyöpäpotilaiden kasvainnäytteistä sukuanamneesista riippumatta. Jos epäillään germinaalista geenivirhettä, tehdään tutkimus vielä veren valkosolujen DNA:sta. Analyysimme kattaa Tyksin genomiikan laboratoriossa 1/2017–6/2020 tutkitut kasvainnäytteet.

## Tulokset

Tyksin erä-alueella todettiin 82 uutta *BRCA*-sukua (kuvio 1), joissa kaikissa oli patogeeniseksi luokiteltava variantti. Todennäköisesti patogeenisiä variantteja ei ollut. Uudeksi suvuksi luokiteltiin suku, jonka *BRCA*-geenivirhe ei ollut aiemmin tiedossa, vaan se todettiin alueella tehdyssä seulontatutkimuksessa.

Uusien *BRCA*-sukujen määrä suhteessa kaikkiin geenitutkimuksella tai sukuun perusteella todettuihin suuren sukuihin oli 9,6 % (82/852) (kuvio 2). *BRCA*-sukujen osuus suvuista, joissa oli sukuun perusteella perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpäalttius, oli 10,7 % (82/769). Uusien sukujen määrä verrattuna kaikkiin diagnostiin seulontatutkimuksiin oli 9,1 % (82/904).

### TAULUKKO 1.

## Suureen rintasyöpäriskiin viittaavat sukupuuperusteiset tekijät

Suuren riskin kriteerit ovat tiukemmat kuin lähetekriteerit.

#### I Modifioidut Lundin kriteerit

Yksi rinta- tai munasarjasyöpä alle 30-vuotiaana

Kaksi rinta- tai munasarjasyöpää, joista ainakin toinen alle 40-vuotiaana keskenään 1. asteen sukulaisilla<sup>1</sup>

Kolme rinta- tai munasarjasyöpää, joista ainakin yksi alle 50-vuotiaana keskenään 1. asteen sukulaisilla<sup>1</sup>

Neljä rinta- tai munasarjasyöpää missä iässä tahansa keskenään 1. asteen sukulaisilla<sup>1</sup>

Samalla henkilöllä on ollut sekä rinta- että munasarjasyöpä

Miehellä on rintasyöpä

#### II Muut suureen rinta- ja/tai munasarjasyöpäriskiin viittaavat tekijät

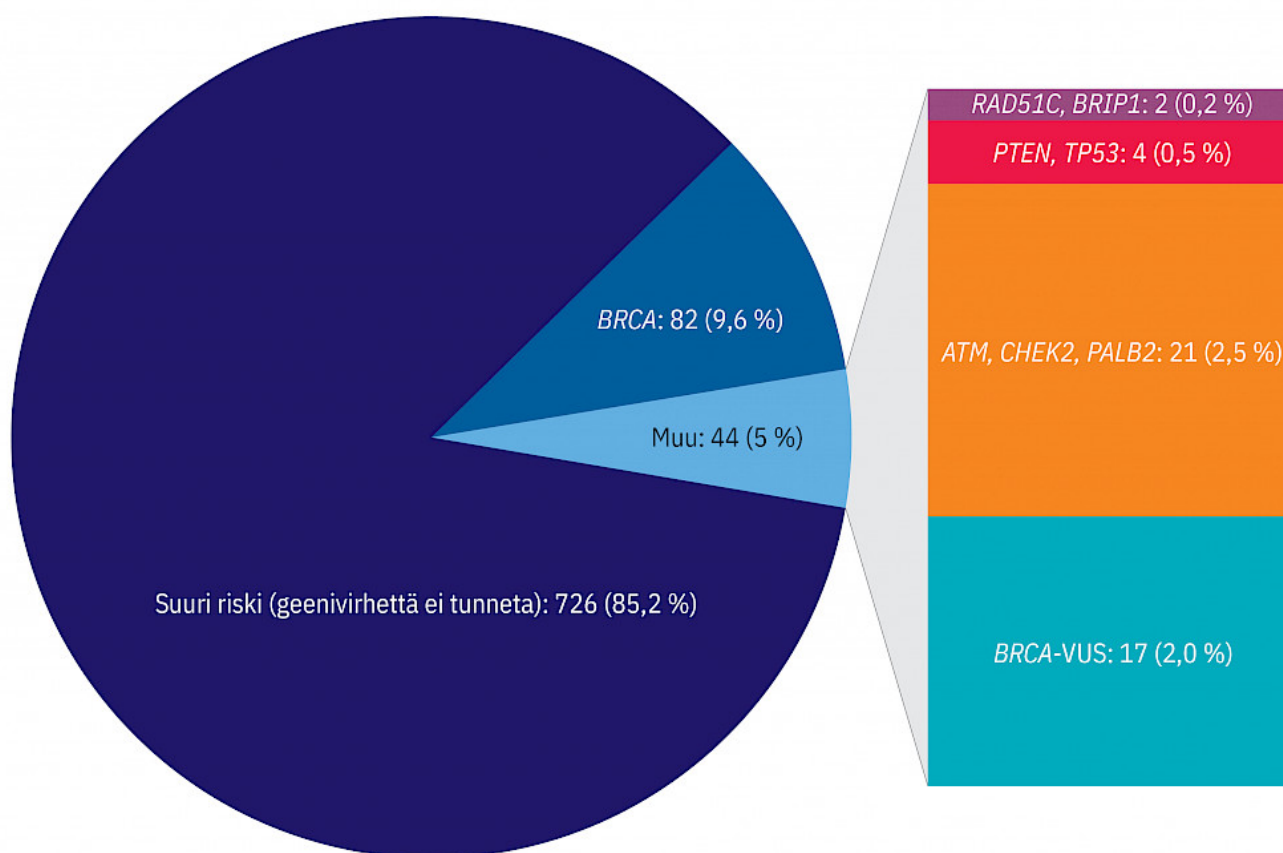
Suvussa kahdella ensimmäisen asteen sukulaisella on munasarjasyöpä, vaikkei rintasyöpää suvussa olisikaan

Viiden tai useamman rintasyöpätapauksen esiintyminen suvussa keskenään 1.–3. asteen sukulaisilla

<sup>1</sup> Sukulaisuusarviossa miehet jätetään huomiotta, jos miehellä ei ole ollut rintasyöpää.

KUVIO 2.

## Uusien *BRCA*-sukujen osuus suhteessa todettujen suuren rinta- ja munasarjasyöpäriskin sukujen kokonaismäärään Tyksin erva-alueella heinäkuuhun 2021 asti



Kliiniseltä merkitykseltään epäselvä *BRCA-VUS*-muutos todettiin 2,0 %:ssa (17/852) suuren riskin suvuista. Tässä kuvassa ovat mukana ainoastaan suuren riskin suvuissa esiintyvät *ATM*- ja *CHEK2*-geenivirheet; yleensä nämä geenit on liitetty keskisuureen rintasyöpäriskiin.

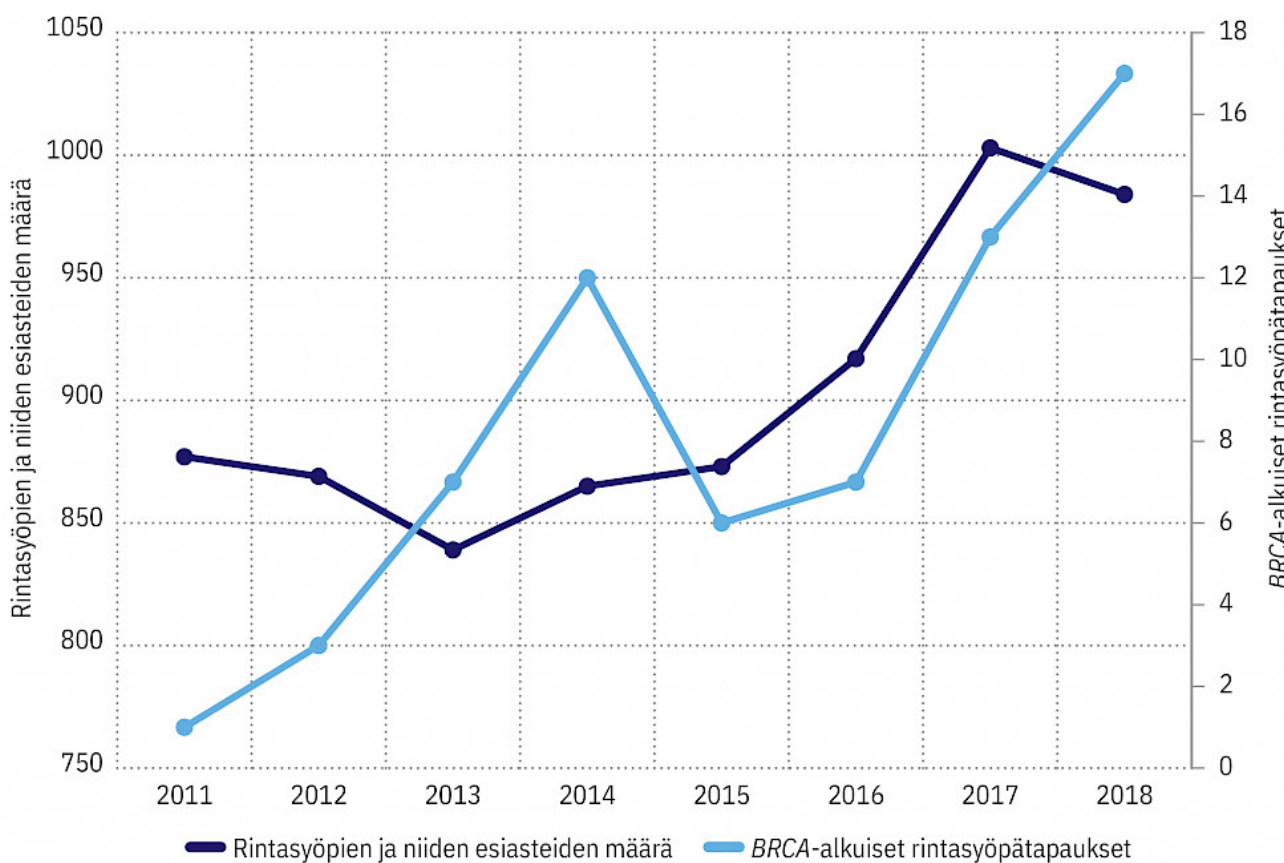
Uusista suvuista 38 oli *BRCA1*-sukuja ja 44 *BRCA2*-sukuja, ja niissä todettiin yhteensä 38 erilaista geenivirhettä. Sukukohtaisia omia geenivirheitä oli *BRCA1*-geenissä 9 (24 %) ja *BRCA2*-geenissä 8 (18 %). Loput olivat valtamutaatioita.

Lisäksi löydettiin 17 uutta sukua, joissa todettiin *BRCA*-geenissä kliiniseltä merkitykseltään epäselvä eli *VUS*-muutos. Tällaista muutosta ei voida luokitella ACMG-kriteerein (22) harmittomaksi (benigniksi) muutokseksi tai patogeeniseksi variantiksi. Neljässä suvussa oli *BRCA1-VUS* ja 13:ssa *BRCA2-VUS*.

Lisäksi perinnöllisyysneuvonnassa kävi sukulaisia 129 suvusta, joissa *BRCA*-geenivirhe oli löydetty muussa kuin Tyksin erva-alueen yksikössä. Kuviossa 3 esitetään alueellinen rintasyövän ja sen esiasteen yhteinen ilmaantuvuusikäyrä sekä todettujen *BRCA*-muutokseen liittyvien rintasyöpätapauksien käyrä vuodesta 2011 lähtien. Vastaavat tiedot munasarjasyövästä ovat kuviossa 4.

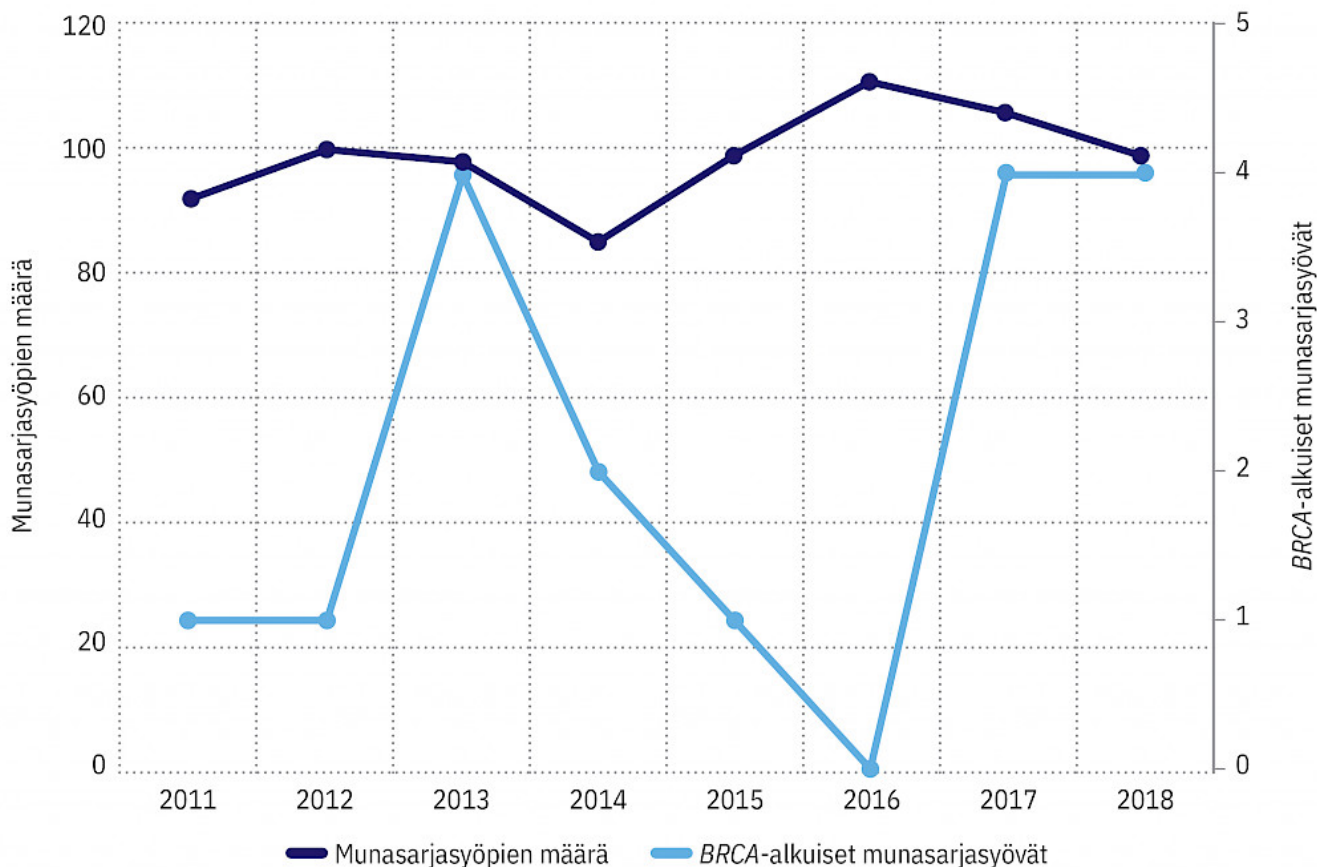
KUVIO 3.

### Tyksin erva-alueella todettujen rintasyöpien ja niiden esiasteiden määrä ja todetut *BRCA*-muutokseen liittyvät rintasyöpätapaukset vuodesta 2011 lähtien



KUVIO 4.

## Tyksin erva-alueella todettujen munasarjasyöpien määrä ja todetut *BRCA*-muutokseen liittyvät munasarjasyöpätapaukset vuodesta 2011 lähtien



Munasarjasyöpänäytteitä tutkittiin 144, ja niistä 13:ssa (9 %) todettiin *BRCA*-geenivirhe. Näistä kuusi todettiin myös verinäytteessä, joten ne olivat ituradassa olevia muutoksia, ja muut seitsemän olivat somaattisia, todennäköisesti tuumorigeneesin aikana syntyneitä muutoksia.

## Pohdinta

Olemme tutkineet Lounais-Suomen *BRCA*-varianttiprofilia. Tutkimuksessa varmistui, että *BRCA*-sukuja oli 9,6 % kaikista suuren riskin rinta- ja munasarjasyöpäalttiussuvuista (kuvio 2).

Kaksi vuosikymmentä sitten todettiin, että *BRCA*-geenivirhe esiintyy noin 20 %:ssa suomalaisista rintasyöpäsuvuista (4). Tutkimuksemme havainto vastaa kansainvälisessä kirjallisuudessa viime vuosina esitettyä havaintoa, jonka mukaan *BRCA*-geenivirheiden osuus on pienempi kuin kaksikymmentä vuotta sitten (24). Tätä selittää testauskriteerien muutos: testaus on yleistynyt isompaan potilasryhmään.

Tutkimuksessamme ilmeni, että löytyneiden *BRCA*-sukujen määrä on suurempi vuoden 2011 jälkeen kuin ennen sitä (kuvio 1). Vaasan liittyminen mukaan erva-alueeseen ei selitä tapauksien lisääntymistä. Se selittyy geeniteknologisten menetelmien parantumisella, geenitestauskriteerien muutoksella sekä lähetekriteerien tarkentumisella ja niiden helpolla löydettävyydellä verkosta (15).

Geenipaneelien käytön lisääntyttyä vuodesta 2017 lähtien muista alttiusgeeneistä on alkanut löytyä yhä useammin geenivirheitä. Näyttää myös siltä, että todettujen *BRCA*-muutokseen liittyvien rintasyöpien määrä on hieman suuremmassa kasvussa kuin rintasyövän ilmaantuvuus alueella (kuvio 3). *BRCA*-muutokseen liittyvien munasarjasyöpien määrä on pysynyt tasaisena (kuvio 4). Tarvitaan kuitenkin pidempi seuranta-aika, jotta nähdään, pysyykö trendi samanlaisena.

Munasarjasyövän esiintyminen lisää *BRCA*-geenivirheen todennäköisyyttä suvun mutaatiota selittävänä tekijänä (4), ja tämä on havaittu myös alueellamme. Suomen sisällä olevia varianttiprofilin eroja on jonkin verran tutkittu (25), muttei vielä kattavasti. Tutkimuksemme mukaan Lounais-Suomessa *BRCA*-geenivirhe näyttää selittävän perinnöllisen rintasyöpäalttiuden harvemmin (9,6 %:ssa suuren riskin suvuista) kuin eteläsuomalaisessa väestössä (14 %:ssa seulotuista neuvonnan saaneista rintasyöpäalttiussuvuista) (26).

Aikaisemmin on arvioitu, että Suomessa noin 20 %:ssa *BRCA*-suvuista on valtamutaation sijasta jokin sukukohtainen geenivirhe (11). Lounais-Suomessa niitä esiintyy 21 %:ssa uusista suvuista. Myös *VUS*-muutoksia löydetään enemmän (24,27). Kirjallisuuden mukaan eurooppalaisissa laboratorioissa *BRCA*-*VUS*-muutoksien osuus *BRCA*-geenivirheistä on ollut jopa 15 % (28,29,30). Alueellamme vastaava osuus *BRCA2*-geenilöydöksistä on 30 % (13/44).

Alueellamme erilaisia *BRCA*-*VUS*-muutoksia on todettu paljon suhteessa muiden geenien *VUS*-muutoksiin. Tämä voisi heijastaa sitä, että alueellamme olisi tavallista enemmän sukukohtaisia *BRCA*-geenivirheitä, joita ei vielä tunnisteta patogeenisiksi. Erityisesti *BRCA2*-geenien sukukohtaisia geenivirheitä täytyisi oppia tuntemaan paremmin.

Sukulaisten tutkiminen tuo joskus lisätietoa *VUS*-muutoksen merkityksestä, kuten myös RNA-tason analyysimenetelmät lähitulevaisuudessa (30). Mitä enemmän syöpägenetiikan geenipaneeleja käytetään, sitä enemmän karttuu tietoa varianttien merkityksestä, ja ajan mittaan nykyiset *VUS*-muutokset voidaan luokitella patogeeniseksi tai hyvänlaatuisiksi variantiksi. *VUS*-suvuissa variantin merkitystä tarkastellaan muutaman vuoden kuluttua uudelleen, ja tarkentunutta tietoa voidaan käyttää suvun neuvonnassa.

*VUS*-muutostietoa ei voi käyttää tunnistamaan henkilöitä, jotka hyötyisivät seurannasta tai syöpäriskiä vähentävästä kirurgiasta. National Comprehensive Cancer Networkin (NCCN) suosituksen mukaisesti patogeeniset ja todennäköisesti patogeeniset variantit huomioidaan samalla tavoin hoidon ja seurannan suunnittelussa (31).

*BRCA*-geenin virhettä kantavalle naiselle järjestetään rintojen kuvantamisseuranta, jotta mahdollinen rintasyöpä havaittaisiin varhain. Lisäksi voidaan tehdä syöpäriskiä vähentäviä toimenpiteitä. Kun lapsiluku on täynnä, munasarjojen ja munanjohtimien poisto pienentää merkittävästi munasarjasyövän riskiä ja voi vähentää myös rintasyöpäriskiä. (32,33). Mikäli potilas ei halua munasarjojen poistoa noin 40-vuotiaana, gynekologi keskustele potilaan kanssa seurantakäynnin ajankohdasta (34). Rintojen ihoa säästävä poisto ja samanaikainen rintarekonstruktio pienentävät merkittävästi rintasyövän riskiä (35).

*BRCA*-geenitietoa voidaan käyttää munasarjasyövän ja rintasyövän hoidossa lääkehoitoa suunniteltaessa (36,37) ja rintasyöpäpotilailla erityisesti leikkaushoidon suunnittelussa (12).

Munasarjakasvaimesta todettujen *BRCA*-geenin patogeenisten varianttien määrä 4 % (6/144) oli pienempi kuin alun perin odotettiin (38), ja niitä on todettu Suomessa vähemmän kuin esimerkiksi Keski-Euroopassa (39). Tämä sopisi kuvastamaan maantieteellisiä eroja *BRCA*-geenivirheiden esiintyvyydessä. Löydöstä selittää se, että Suomessa *BRCA2*-geenin patogeenisten varianttien osuus kaikista *BRCA*-muutoksista on perustajamutaatioiden vuoksi varsin suuri (noin 50 %) verrattuna muuhun maailmaan (noin 30 %) (16). *BRCA2*-geenin patogeenisiin variantteihin liittyy pienempi munasarjasyöpäriski kuin *BRCA1*-geenin (6).

Nykyään tutkitaan kaikki alle 40-vuotiaat rintasyöpäpotilaat, jotka haluavat osallistua geenitutkimukseen. Kun suvun geenivirhe on tiedossa, terveiden sukulaisten geenistä tutkitaan ainoastaan muutoskohta. Paneeleja käytetään vain suvun geenivirhettä selvittävässä seulontatutkimuksessa.

Alueellamme rintasyöpäsukujen geenitestaus toimii moniammatillisesti: onkologit, gynekologionkologit ja kirurgit testaavat potilaskohtaisilla kriteereillä rinta- ja munasarjasyöpäpotilaita ja perinnöllisyyslääkärit sukuperusteisilla kriteereillä rintasyöpä- ja munasarjasyöpäalttiussukuja. Yli 20 vuotta sitten tunnistettiin sellaiset perinnölliset suvut, joissa oli raskas rinta- ja/tai munasarjasyövän tautitaakka. Nykyään epäily herää jo lievemmillä kriteereillä.

Kaikissa sukupuun perusteella ilmeisissä perinnöllisissä tapauksissa ei vielä pystytä täsmälliseen geenidiagnostiikkaan. Suuren riskin suvuissa, joissa altistavaa geenivirhettä ei tunnisteta, pysyvä asianmukainen rintojen seuranta järjestetään kaikille rinta- ja munasarjasyövän sairastaneiden ensimmäisen asteen sukulaisnaisille sekä potilaille itselleen.

Paikallisen varianttiprofilin selvittäminen tieteellisen tutkimustyön puitteissa jatkuu (40). Kun varianttien tulkinta tarkentuu, VUS-vastauksien määrä vähenee. Työryhmän jatkotutkimuksessa analysoidaan alueen *BRCA*-profilia munasarjasyöpäsuvuissa, *BRCA*-geenin patogeenisten varianttien genotyyppi-fenotyyppikorrelaatiota ja geenipaneeleissa todettujen muiden alttiuserien variantteihin liittyviä syöpäriskejä.

*Kiitos Tyksin kliinisen genetiikan yksikössä vuosina 2009–2019 ylilääkärinä toimineelle professori Jaakko Ignatiukselle, jonka kanssa tämän tutkimuksen alkuasetelma on suunniteltu. Kiitos tutkimusapulainen Juho Järviselle tilaston keruusta ja käsittelystä yhdessä työryhmän kanssa. Tyks kuuluu ERN GENTURIS -verkostoon.*

## Kirjoittajat

Terhi Pallonen  
erikoistuva lääkäri  
Tyks, medisiininen tulosryhmä, kliininen genetiikka

Pia Pohjola  
sairaalageneetikko  
Tyks laboratoriot, genomiikka

Salla Lempiäinen  
syöpätautien erikoislääkäri  
Tyks, operatiivinen toiminta ja syöpätaudit, syöpätautiklinikka

Titta Joutsiniemi  
LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri  
Tyks, naistenklinikka, gynekologisen syövän hoito

Minna Kankuri-Tammilehto  
LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri, vastuualuejohtaja  
Tyks, medisiininen tulosryhmä, kliininen genetiikka  
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

## Sidonnaisuudet

Terhi Pallonen, Pia Pohjola, Salla Lempiäinen, Titta Joutsiniemi: Ei sidonnaisuuksia.

Minna Kankuri-Tammilehto: Apuraha (Tyks-evo, VTR).

## Faktat

## Tämä tiedettiin

- Perinnöllisen rintasyöpäalttiuden geenitutkimuksia tehdään sekä potilaskohtaisten kriteerien että sukukriteerien perusteella.
- *BRCA*-geenit tulee tutkia kokonaisuudessaan, koska valtamutaatioiden lisäksi esiintyy myös sukukohtaisia geenivirheitä.
- Merkittävässä osassa suuren rintasyöpäriskin suvuista ei löydetä lisääntyneeseen rintasyöpäriskiin liittyvää geenivirhettä, koska kaikkia rintasyöpäalttiusgeenejä ei vielä tunneta.

## Tutkimus opetti

- Suvun syöpäalttiuden syyn selvittämiseksi tehtyjen geenitutkimuksien määrä on nelinkertaistanut 10 vuodessa, ja geeniteknologian kehittymisen takia löydetään suvussa kulkeva geenivirhe aikaisempaa useammin.
- Tyksin erva-alueella *BRCA*-geenivirhettä kantavia sukuja on noin 10 % kaikista suuren rinta- ja/tai munasarjasyöpäriskin suvuista.
- Kliiniseltä merkitykseltään epäselviä muutoksia (variant of uncertain significance, VUS) muutoksia on todettu *BRCA2*-geenissä useammin kuin *BRCA1*-geenissä.

### Kirjallisuutta

- 1 Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. Siteeraus 29.6.2020. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
- 2 Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23(38):6445–70.
- 3 Vlessis K, Purington N, Chun N ym. Germline testing for patients with BRCA1/2 mutations on somatic tumor testing. *JNCI Cancer Spectrum* 2019.
- 4 Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A ym. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001;84(5):704–8.
- 5 Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013;132(8):845–63.
- 6 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR ym. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16.
- 7 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33.
- 8 Nyberg T, Frost D, Barrowdale D ym. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective cohort study. *Eur Urol* 2020;77(1):24–35.
- 9 GeneReviews. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. Päivitetty 15.12.2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- 10 Golmard L, Delnatte C, Laugé A ym. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene* 2016;35(10):1324–7.
- 11 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(18):1529–31.

- 12 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(15):3971–81.
- 13 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(11):1317–25.
- 14 Robson ME, Bradbury AR, Arun B ym. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3660–7.
- 15 Suomen Rintasyöpäryhmä ry. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2021. <https://1587667.167.directo.fi/@Bin/928a264aa71d46c782238b77da6f3f91/1626897185/application/pdf/189289/Suomen%20Rintasy%c3%b6p%c3%a4ryhm%c3%a4n%20diagnostiikka-%20ja%20hoitosuositus%20kes%c3%a4kuu%202021.pdf>
- 16 Aittomäki K, Peltomäki P. Perinnöllinen rintasyöpäalttius. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. Lääketieteellinen genetiikka. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.
- 17 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;14:880–6.
- 18 Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol* 2019;58(2):135–46.
- 19 Yang X, Leslie G, Doroszuk A ym. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2020;38(7):674–85.
- 20 Kiiski JI, Tervasmäki A, Pelttari LM ym. FANCM mutation c.5791C>T is a risk factor for triple-negative breast cancer in the Finnish population. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166(1):217–26.
- 21 Breast Cancer Association Consortium. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428–39.
- 22 Maxwell KN, Hart SN, Vijai J ym. Evaluation of ACMG-Guideline-based variant classification of cancer susceptibility and on-cancer-associated genes in families affected by breast cancer. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):801–17.
- 23 Richards S, Aziz N, Bale S ym. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24.
- 24 Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V ym. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:1315–26.
- 25 Mars N, Widén E, Kerminen S ym. FinnGen. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;11(1):6383.
- 26 Kanniainen VM. BRCA1- ja BRCA2-geenien patogeeniset variantit rinta- ja munasarjasyöpäalttiudessa. Syventävien opintojen tutkielma, Helsingin yliopisto 18.5.2020.
- 27 Shirts BH, Casadei S, Jacobson AL ym. Improving performance of multigene panels for genomic analysis of cancer predisposition. *Genet Med* 2016;18(10):974–81.
- 28 Chang J, Seng S, Yoo J ym. Clinical management of patients at risk for hereditary breast cancer with variants of uncertain significance in the era of multigene panel testing. *Ann Surg Oncol* 2019;26(10):3389–96.
- 29 Eccles BK, Copson E, Maishman T ym. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. *BMC Cancer* 2015;15:936.
- 30 Li H, LaDuca H, Pesaran T ym. Classification of variants of uncertain significance in BRCA1 and BRCA2 using personal and family history of cancer from individuals in a large hereditary cancer multigene panel testing cohort.



