

**TONI SEPPÄLÄ**gastroenterologisen kirurgian  
erikoislääkäri**LAURA-RENKONEN SINISALO**gastroenterologisen kirurgian  
erikoislääkäri**ANNA LEPISTÖ**gastroenterologisen kirurgian  
erikoislääkäriHUS Vatsakeskus, Meilahden  
sairaala**SIDONNAISUUDET**

Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUSLUETTELO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)Sisällysluettelot  
SLL 17/2019

## Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä

Luimme suurella mielenkiinnolla LT Minna Kankuri-Tammilehdon ym. katsausartikkelin syövän perinnöllisyydestä Lääkärilehdestä 14/2019 (1).

Kirjoittajat esittävät yhden takautuvan tutkimuksen (2) perusteella, että Lynchin oireyhtymään (LS) liittyisi kohonnut rintasyöpäriski. Tässä Roberts ym. tutkivat ituradan geenipaneelien testaustuloksia (n = 50 000) ja löysivät joukosta 423 potilasta, joilta löytyi LS:lle altistava patogeeninen variantti. Heidän joukostaan merkittävä osa *MSH6*- ja *PMS2*-geenien patogeenisten varianttien kantajista oli sairastunut rintasyöpään ja riskiä pidettiin näin ollen 2–3-kertaisena muuhun väestöön nähden.

Tutkimusta kritisoitiin voimakkaasti, syystäkin (3,4). Tutkijat eivät mm. maininneet, miksi geenitestit oli alun perin tehty, vaikka aiemmissa saman ryhmän raporteissa yli puolet oli tehty rintasyöpään sairastumisen takia. Tutkimusta rassittivat siis hankalat valikoitumis- ja esiinkaivuharhat, mutta niitä ei ollut menetelmällisesti asiallisesti käsitelty. Lisäksi Robertsin tutkimus – kuten itse asiassa Lääkärilehden katsauskaan – ei käsitelty lainkaan jo olemassa olevaa prospektiivista tutkimustietoa LS:n rintasyöpäriskistä.

Yli 24 000 seurantavuoden etenevässä tutkimuksessa ei havaittu LS:lle altistavan geenivariantin kantajien rintasyövän riskin, geenistä riippumatta, juuri eroavan vertailuväestön riskistä (5–7).

Tulos on jo ehditty validoida toisella samankoisella prospektiivisellä aineistolla, yli 51 000 seurantavuodella ja esitetty julkisesti: rintasyövän riski ei ole merkittävästi kohonnut LS:ssa. Maaliskuussa tuloksiaan esitellyt yhdysvaltaistutkijoiden ryhmä oli analysoinut retrospektiivisesti yli 400 000 Myriad Geneticsin geenipaneelia, ja löysi niistä 3 362 patogeenisen variantin kantajaa. Standardized incidence ratio (SIR) verrattuna vertailuväestöön oli *MSH6*-kantajille 0,90 (95 %:n LV 0,77–1,05) ja *PMS2*-kantajille 1,03 (0,90–1,17) (Kupfer ym. InSiGHT 2019, abstrakti).

Samassa Lääkärilehden teemanumerossa LT Tanja Saarela pohti, kenet kuuluu lähettää perinnöllisyysneuvontaan (8). Perinnöllisyyslääkäreiden osaaminen on hyvin kysyttyä, keskittynyt yliopistosairaaloihin ja potilaiden hoitopäisy on jonojen vuoksi viivästynyt useilla paikkakunnilla. Mikäli melko tavallistenkin riskigeenien testaus ja neuvonta aiotaan pitää vain perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäreiden käsissä, täytyy vastaanotto toiminta pystyä järjestämään siten ettei jonoja synny.

Pullonkaulan vaihtoehdona on huolehtia koulutuksesta ja ohjeista, joiden turvin tavallisimpia riskipotilaita hoitavat erikoislääkärit erikoisalastaan riippumatta osaisivat antaa geenidiagnostiikkaan, testaukseen ja sukulaisten informointiin liittyvää neuvontaa osana kokonaisvaltaista hoitoa. ●

## Perinnöllisissä melanoomissa on eroja

Kollegat Kankuri-Tammilehto, Vihinen ja Schleutker ovat laatineet syövän perinnöllisyydestä kerrassaan erinomaisen katsauksen (1), joka julkaistiin osana Lääkärilehden 14/2019 perinnöllisyysteemaa. Haluaisimme täsmentää katsausta siltä osin kuin kirjoittajat – kuten lähes poikkeuksetta tapahtuu – puhuvat yleisesti melanoomasta mainitsematta, että he tarkoittavat ihon (ja limakalvojen) melanomia.

Suonikalvoston melanooma on toki paljon ihomelanoomaa harvinaisempi kasvain, mutta uusia tapauksia löytyy Suomestakin silti lähes seitsemänkymmentä vuodessa. Syövän perinnöllisyydestä puhuttaessa eron tekemisellä on käytännön merkitystä.

Katsauksen mukaan perinnöllinen melanooma on Suomessa hyvin harvinaisen, mikä pitää ihomelanooman suhteen paikkansa. Kuten

**TERO KIVELÄ**LKT, professori  
Helsingin yliopisto  
yliääkäri**JONI TURUNEN**

LT, erikoislääkäri

HUS Pää- ja kaulakeskus,  
silmätautien klinikka

## SIDONNAISUUDET

Tero Kivelä: Apuraha (Suomen Syöpäsäätiö).  
Joni Turunen: Apuraha (Silmäsäätiö),  
Luentopalkkio (Blueprint Genetics).

KIRJALLISUUSLUETTELO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLI 17/2019

oman ryhmämme tutkimus on vahvistanut, suonikalvon melanoomista kuitenkin 2 % aiheutuu *BAP1*-geenin ituradassa vallitsevasti periytyvistä virheistä (2,3). Suonikalvoston melanooma on yleisin syöpä, jonka synnylle tämän geenin virhe altistaa (36 % lähdökeistä ja 16 % geenivirheen muista kantajista kirjallisuuden mukaan), kolmen seuraavan ollessa mesotelioma (vastaavasti 25 % ja 17 %), ihomelanooma (23 % ja 12 %) ja munuaissyöpä (13 % ja 8 %), vaikkakin perinnöllisistä ihomelanoomista vain pieni osa aiheutuu tämän geenin virheistä (4). *BAP1*-geenivirhettä kantavien seurantaan tarvitaan ihotautilääkärin lisäksi näin ollen silmätautien erikoislääkäri ja radiologi (5).

Vaikkakaan yleisesti hyväksyttyä ohjetta ei ole vielä annettu, *BAP1*-geenivirheen suhteen perinnöllisyyselvitys kannattaa nykytietämyksen mu-

kaan tehdä, jos suvussa on suonikalvoston melanooman lisäksi ainakin yksi toinen jäsen, jolla on ollut jokin mainituista neljästä kasvaintyyppistä (3,5). Ei siis ole tarpeen löytää kolmea melanoomaa, kuten katsauksen mukaan on tarkoituksenmukaista menetellä ihomelanoomien suhteen.

Ihomelanoomaa ja suonikalvoston melanoomaa yhdistää se kirjoittajien mainitsema seikka, ettei kaikkia alttiisgeenejä todennäköisesti vielä tunneta. *BAP1*-geenivirheet selittävät ainoastaan neljäsosan suvuttaisista suonikalvoston melanoomista (3,5).

Mainittakoon lopuksi, että vaikka vähäisempi altistuminen auringonvalolle selittää pienemmän alttiuden saada ihomelanoomaa, kuten kirjoittajat mainitsevat, suonikalvoston melanooma käyttäytyy juuri päinvastoin. Se on Pohjoismaissa neljä kertaa yleisempi kuin Etelä-Euroopassa (6). ●

## MINNA KANKURI-TAMMILEHTO

LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, kliininen opettaja  
TYKS, lääketieteellinen toimialue,  
kliininen genetiikka  
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

## PIA VIHINEN

dosentti, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja  
TYKS, operatiivisen toiminnan ja syöpätautien toimialue,  
syöpätautien klinikka  
Läntinen Syöpäkeskus FICAN West

## JOHANNA SCHLEUTKER

professori, FT, yligeneetikko  
Turun yliopisto,  
biolääketieteen laitos  
TYKS, laboratoriotomialue,  
genomiikka

KIRJALLISUUSLUETTELO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLI 17/2019

# Keskustelu on tärkeää tiedon määrän kasvaessa

Käsittelimme katsausartikkelissa (1) syöpägenetiikan merkitystä potilaan ja sukulaisten ennusteen parantamiseksi ja syöpäriskin vähentämiseksi. Suureen syöpäriskiin liittyvät geenit tunnetaan nykyään varsin hyvin, mutta keskiuuren riskin geenejä koskeva tieto muuttuu alati. HUS:n gastrokirurgien kommentti (2) koskee artikkelimme viittausta tiettyihin Lynchin oireyhtymään yhdistettyihin geeneihin (*MSH6* ja *PMS2*) liitetystä keskiuuresta rintasyöpäriskistä (3). Ansiokkaassa kommentissa viitataan Suomessa tehtyyn pitkäaikaisseuranta tutkimukseen, jossa ei ollut näyttöä lisääntyneestä rintasyöpäriskistä (4).

Artikkelissa toimme esille Lynchin oireyhtymän toteamisen merkityksen ennusteen kannalta ja seurantasuosituksen, johon kuuluvat suoliston tähytys ja kohdun seuranta. Rintojen seuranta ei Lynchin oireyhtymässä ole suositeltu (5,6).

Käsittelimme tämän hetkistä tutkimusintressiä eri geeneihin liittyvän keskiuuren syöpäriskin selvittämiseksi. Korostimme kansallisen keskustelun tärkeyttä uusien tutkimustulosten merkityksestä. Syöpägenetiikan alalla voimak-

kaasti lisääntyvä uusi tieto on johtanut siihen tilanteeseen, että kansallinen nopeasti reagoiva keskustelu on hyvin tärkeää.

Perinnöllisyyslääkärin viime syksynä perustamassa syöpätyöryhmässä voidaan tarpeen mukaan luoda nopeastikin uusia kansallisia neuvontakäytäntöjä.

Kiitos myös HUS:n silmälääkäreille, jotka nostivat esille silmän suonikalvoston melanoomaan liittyvät mielenkiintoiset tutkimustulokset. Rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden, suolistosyöpäalttiuden ja NF1-tautiepäilyn osalta on kansainvälisesti varsin vakiintuneita lähetekriteerejä. Muutoin artikkelissa mainitut esimerkit ovat tilanteita, joissa ainakin voi tehdä lähetteen perinnöllisyyselvittelyihin.

Perinnöllisyyslääkärin yksi erityisosaamisalue on eri kansallisten ja kansainvälisten laboratorioden geenitutkimuksien vertailu ja uusimman geenitiedon huomioiminen suunniteltaessa potilaalle diagnostisia tutkimuksia.

Gastrokirurgien huoli perinnöllisyyslääkärin palvelujen saatavuudesta on aiheellinen. ●

## Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä

### KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;74:880-7.
- 2 Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR ym. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med* 2018;20:1167-74.
- 3 Evans DG, Woodward ER, Lalloo F ym. Are women with pathogenic variants in PMS2 and MSH6 really at high lifetime risk of breast cancer? *Genet Med* 2018; 14.12.2018.
- 4 Broeke ten SW, Suerink M, Nielsen M. Response to Roberts et al. 2018: is breast cancer truly caused by MSH6 and PMS2 variants or is it simply due to a high prevalence of these variants in the population? *Genet Med* 2019;21:256-7.
- 5 Møller P, Seppälä T, Bernstein I ym. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-72.
- 6 Møller P, Seppälä TT, Bernstein I ym. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306-16.
- 7 Møller P, Seppälä T, Bernstein I ym. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2016, June 2016.
- 8 Saarela T. Kenet kuuluu lähettää perinnöllisyysneuvontaan? *Suom Lääkäril* 2019;74:887-9.

## Perinnöllisissä melanoomissa on eroja

### KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;74:880-6.
- 2 Turunen JA, Markkinen S, Wilska R ym. BAP1 germline mutations in Finnish patients with uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016;123:1112-7.
- 3 Repo P, Järvinen R-S, Jäntti JE ym. Population-based analysis of BAP1 germline variations in patients with uveal melanoma. *Hum Mol Genet* 10.4.2019. doi:10.1093/hmg/ddz076
- 4 Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM ym. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1328-41.
- 5 Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet* 2016;89:285-94.
- 6 Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L ym. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309-15.

## Keskustelu on tärkeää tiedon määrän kasvaessa

### KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;74:880-7.
- 2 Seppälä T, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A. Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä. *Suom Lääkäril* 2019;74:1026.
- 3 Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR ym. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med* 2018;20:1167-74.
- 4 Møller P, Seppälä TT, Bernstein I ym. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306-16.
- 5 Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ ym. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 28.3.2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y.
- 6 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K ym. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-23.

### SIDONNAISUUDET

Minna Kankuri-Tammilehto:  
Luentopalkkiot (Turun lääketiede-  
päivät).  
Pia Vihinen: Advisory board (MSD,  
Novartis, BMS), luontopalkkiot  
(Roche, BMS, Novartis), korvaus  
käsikirjoituksen valmistelusta  
(BMS), lisenssitulot ja tekijänpalk-  
kiot (Syöpätaudit-kirja, Lääkärin  
käsikirja), kongressimatkatulot  
(Amge, Novartis, MSD, Sanofi,  
Pierre-Fabre).  
Johanna Schleutker: Luentopalkkio  
(Astellas Pharma).