

Minna Kankuri-Tammilehto, Minna Pöyhönen ja Maria Haanpää

# Perinnöllisyyslääkärin osuus syövän geenidiagnostiikassa – kokemukset Tyksistä ja muualta

Geeniohjatun syövän hoidon työryhmän (MTB) tiimityöskentelyssä perinnöllisyyslääkärien rooliin kuuluu erityisesti geenivarianttien eli geenimuutosten merkitysten tulkinta siitä näkökulmasta, voisiko todettu variantti olla perinnöllinen ituradassa esiintyvä variantti (germline variant) somaattisen sijasta. Uusimpien raporttien mukaan kasvainnäytetutkimusten tulokset viittaavat siihen, että perinnöllisten syöpien osuus kaikista syöivistä on aikaisemmin ymmärrettyä suurempi. Esittelemme Tyksin MTB:n päätösten pohjalta kahden vuoden aikana hoidetut 20 potilasta perinnöllisyyslääkärin näkökulmasta. Pilottiaineistossa todettujen perinnöllisten patogeenisten geenivarianttien osuus oli 15 %, mikä on linjassa uusimman kirjallisuustietoon nähden.

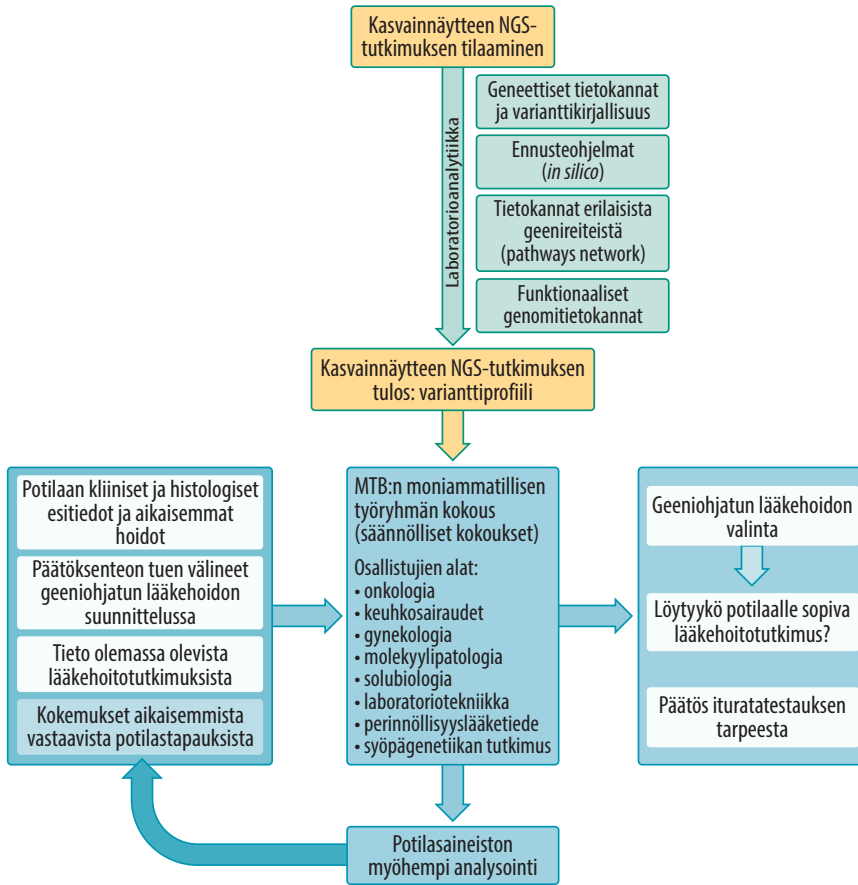
Syöpäpotilaan hoidon arvioinnissa käytetään yhä useammin kasvaimesta tehtävää geeniprofilointia, jonka avulla voidaan löytää tautiin sopivat täsmälääkkeet. Geeniohjattu hoito mahdollistaa yksilöllisesti räätälöidyn hoidon (precision oncology) (1–5). Täsmälääkevalinnan päättelyssä tärkeää on syöpätautien molekyylibiologisten mekanismin ymmärtäminen eli tietämys, joka lisääntyy koko ajan (6). Geeniohjatun syövän hoidon työryhmässä (Molecular Tumor Board, MTB) käsitellään tapauksia, joissa on tehty laaja kasvainlähtöinen tutkimus geeniohjatun lääkeshoidon suunnittelua varten. Työryhmässä käsitellään kasvainnäytteestä löydetty poikkeavat geenivariantit (KUVA 1).

Perinnöllisyyslääkäreillä on koulutuksensa puolesta monipuolinen käsitys geenivarianttien tulkinnasta, ja genomisen tiedon lisääntyessä konsultoiva rooli perinnöllisyyslääkärien toimenkuvassa lisääntyy (7,8). Nykyään tunnetaan satakunta syöpäalttiusoireyhtymää, joihin liittyy riski sairastua yhteen tai useampaan syöpätyyppiin, ja uusia löydetään yhä (9,10). Pe-

rinnöllisen syöpäalttiuden lisäksi tunnetaan yli 200 oireyhtymää, joissa syöpäalttius on pieni osa laajaa oireistoa, esimerkkinä tyypin 1 neurofibromatoosi (NF1) (11,12). Perinnöllisten patogeenisten varianttien tunnistaminen on tärkeää, koska ennustetta on mahdollisuus parantaa suvuissa, joissa sellainen esiintyy (13). Seurannan avulla ja syöpäriskiä pienentävillä kirurgisilla toimilla on mahdollista näissä suvuissa vähentää sairastuvuutta syöpään ja lisätä syövän varhaista toteamista. Tällöin hoitomahdollisuudet ja ennuste ovat paremmat ja tyypillisesti voidaan antaa vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavia hoitoja.

## Syöpäkasvaimen genetiikka

Sekä sattumalta syntynyt että perinnöllinen syöpä on aina pohjimmiltaan geneettinen sairaus. Kaikissa syöivissä genomien normaali säätely häiriintyy, mikä johtaa syövän tunnusomaisiin piirteisiin (14). Syöpäkasvaimen kehityksessä useat solun säätelyä ja kasvua ohjaavat proteiinit alkavat toimia normaalista poik-



**KUVA 1.** Geeniohjatus syövän hoidon työryhmässä (MTB:ssä) käsitellään kasvainnäytteiden geeniprofiilituloksia. Geenianalyysi on monivaiheinen prosessi, jossa tietokantoja käytetään apuna. Perinnöllisyyslääkäri toimii osana moniammatillista työryhmää, jossa geeniprofiilin tulosta käsitellään potilaan hoidoksi. Perinnöllisyyslääkäri tulkitsee, milloin on syytä epäillä periytyvää ituratamutaatiota somaattisen sijasta. Kertyneet kokemukset hyödyntävät myöhemmin uusien potilaiden hoidossa.

keavalla tavalla, mikä vaikuttaa solun kasvuun, elossa oloon ja leviämiskykyyn (15,16). Perinnöllinen geenivirhe sijaitsee lähes aina kasvunrajoitegeenissä. Knudsonin kahden osuman teorian mukaan solutasolla henkilön kasvunrajoitegeenissä täytyy tapahtua kaksi ”osumaa” eli geenivirhettä, yksi kummassakin geeniparin alleelissa, ennen kuin tuumorigeneesi käynnistyy (14). Perinnöllisessä syövässä toinen geenivirhe on ollut syntymästä lähtien. Nykykäsityksen mukaan noin 4–7 keskeisiin ajurigeeneihin (driver genes) kohdistuvaa mutaatiota riittää ohjaamaan syövän kehitystä. Ajurimutaatiot (driver mutations) ovat syövän synnylle keskeisiä mutaatioita. Mutaatio voi olla myös epigeenettinen, jossa esimerkiksi perimän ulkopuo-

liset tekijät aktivoivat tai deaktivoivat geenin. Eri tekijöiden kuten ympäristön, perimän ja sattuman keskinäinen osuus syöpään johtavien geenivirheiden synnyssä vaihtelee ja riippuu syöpätyypistä. Vogelsteinin tutkimusryhmän mukaan sattuman merkitys on useimmissa syövissä suurin (17).

Syöpäkasvaimen populaatioon kertyy erilaisia poikkeavia somaattisia geenivariantteja. Sen sijaan ituradassa (sukusolulinjassa esiintyvät) variantit ovat perinnöllisiä ja periytyvät jälkeläisen kaikkiin soluihin. Nykyään tunnetut syöpäältätuoireyhtymät ovat lähes aina vallitsevasti perinnöllisiä. Ihmisen solut ovat diploideja, joten kromosomeista ja täten myös geneistä on kaksi kopiota. Vallitsevan periytymistavan

mukaisessa syöpäalttiudessa henkilöllä on syöpäalttiuteen liittyvän geenin toisessa alleelissa patogeeninen ja toisessa alleelissa normaali variantti (14). Jos alleelifrekvenssi on 40–60 %:n luokkaa herää epäily siitä, että kasvainnäytteessä oleva variantti on ituradassa oleva periytyvä variantti. Sen sijaan kasvaimen populaation kehittyessä syntyneiden somaattisten varianttien määrä vaihtelee eri osissa kasvainta ja on selvästi pienempi, useimmiten huomattavasti alle 30 % (18).

## Massiivinen rinnakkaissekvensointi lukee tehokkaasti kasvaimen genotyyppejä

Massiivinen rinnakkaissekvensointi, uuden sukupolven geenien läpilukumenetelmä, next generation sequencing (NGS) mahdollistaa jopa tuhansien geenien samanaikaisen tutkimisen nopeasti ja taloudellisesti. Koko eksomin sekvensoinnissa (eksomitutkimuksessa) luetaan läpi genomien koodaavia alueita, eksoneita, jota on noin 2 % koko genomista. Eksomitutkimuksien avulla on löydetty uusia ennestään tuntemattomia geneejiä ja geenivariantteja, jotka on liitetty perinnöllisiin sairauksiin ja alttiuksiin. Nykyään tavallisemmin käytetään kasvaimien tutkimuksissa kohdennettuja paneeleja, joissa on räätälöity geenien tutkimusvalikoima (19). Tällaisissa paneeleissa on luonnollisesti suppeampi geenivalikoima kuin eksomissa. On tärkeää, että tutkimuksissa kerätään kokemuksia kohdennettujen paneelien ja eksomitutkimuksien käytöstä kasvaimen geeniprofiilin tutkimiseksi.

## Perinnöllisten syöpien osuus kasvainnäytetutkimuksien perusteella

Aikaisemmin arvioitiin perinnöllisten syöpien osuudeksi aikuisten kasvaimista 5–10 % ja lasten syövässä yli 10 % (9). Uusimmat tulokset viittaavat siihen, että perinnöllisen suuren riskin syöpäalttiuden osuus on aikaisemmin ymmärrettyä suurempi ainakin aikuisten syövässä. Viimeaikaisissa kasvainnäytteen geeniprofiilia selvittävässä tutkimuksissa on esitetty erilaisia

prosenttiosuuksia perinnöllisten syöpien osuudesta suhteessa kaikkiin tutkimuksen syöpätapauksiin. Prosenttiosuuteen vaikuttaa esimerkiksi käytetty menetelmä geeniprofiilin tutkimiseksi ja kohortin syöpätyypit. Yhä useammassa tutkimuksessa on esitetty yli 10 %:n osuuksia aikuisten suuren riskin syövässä.

Viimeaikaisessa tutkimuksessa todettiin 1 040 syöpäpotilaan kasvainnäytteiden geenipaneelitutkimuksessa jokin nykyään tunnettu perinnöllinen syöpäalttius jopa 17,5 %:lta potilaista (20). Tässä tutkimuksessa raportoitiin sekä suuren että keskisuuren riskin geeneissä olevia ituratavariantteja. Valikoimattomassa 3 607 eturauhassyöpäpotilaan aineistossa geenipaneelitutkimuksella todettiin jokin nykyään tunnettu periytyvä ituratavariantti 17 %:lta potilaista, joiden keski-ikä oli 60 vuotta (21). Tästä joukosta sukuanamneesin perusteella ei olisi tehty geenitestausta 37 %:lle potilaista ja geenivirhe olisi jäänyt löytymättä. Myös tässä tutkimuksessa raportoitiin suuren ja keskisuuren riskin geeneissä olevia ituratavariantteja.

Pienempiäkin ituratavarianttiosuuksia on esitetty, mikä saattaa johtua erilaisesta potilasmateriaalista (22). Pediatriisessa syöpäkasvinkohortissa, jossa alle neljävuotiaita potilaita oli noin 40 %, todettiin nykyään tunnettuja ituratavariantteja 10 %:lta (23). On arvioitu, että lapsuus- tai nuoruusiän syöväälle altistavista geenivarianteista tunnetaan toistaiseksi vain pieni osa (24), mikä voi selittää vähäisen osuuden. Geenivirheitä, joita ei kirjallisuudessa tunneta, ei voi myöskään tunnistaa kasvainanalyysillä. Munasarjasyövässä ja uroteelikasvaimissa on todettu suurempia prosenttiosuuksia kuin muissa edellä mainituissa kasvaintyypeissä; *BRCA1*- ja *BRCA2*-geenien patogeenisten varianttien osuus kaikista munasarjasyövästä on joissakin tutkimuksissa yli 15 % asuinpaikasta riippuen (25,26). Uroteelikasvaimissa kohdennetuilla paneelitutkimuksilla on todettu jokin nykyään tunnettu geenivirhe jopa 22 %:ssa kaikista kasvaimista (27). Tutkimustuloksia tulee koko ajan lisää kasvainnäytteistä löydettyjen perinnöllisten syöpien osuudesta, ja lähitulevaisuudessa tieto perinnöllisten syöpien osuudesta eri kasvaintyypeissä tulee tarkentumaan.

## Tyksin kokemukset

Vuonna 2018 Tyksissä alkoi kerran kuukaudessa kokoontuva MTB-toiminta, jossa on mukana moniammatillinen tiimi. Kokoonpano ilmenee **KUVASSA 1**. Syöpäkasvaimen geenipaneelitutkimuksia on Tyksissä tilattu yhteensä yli 70 potilaalta, ja näistä vain osa on käsitelty MTB:n työryhmässä.

**Omat potilaat.** Vuosien 2019–2020 aikana käsiteltiin työryhmässä 20 potilasta, joilla on ollut eri syöpätyyppejä, tavallisimmin haimasyöpä, rintasyöpä tai sarkooma. Yhteistä potilaille oli se, että sukupuutiedot eivät useimmiten herättäneet epäilyä perinnöllisestä syöpäalttiudesta suvussa. Prosessi ituratamutaatioiden toteamiseksi ja potilaiden lukumäärät on esitetty **KUVASSA 2**. Kyseisen kuvan kuvatekstissä on esitetty, mihin perinnöllisyyslääkärin tulkinta perustui hänen valitessaan potilaat jatkotutkimukseen. Yhteensä kuudelle potilaalle perinnöllisyyslääkäri ehdotti kasvaimesta tehdyn genotyypauksen varianttiprofiilin perusteella tehtäväksi jatkotutkimuksena ituratatestausta terveestä kudoksesta, joka tehtiin veren valkosolujen lymfosyyteistä. Aineistossamme viidelle potilaalle tehtiin ituratatutkimus ja näistä kolmelta potilaalta kyseinen variantti löytyi ituradassa eli variantin todettiin olevan perinnöllinen. Todettuja geenivirheitä oli seuraavissa geeneissä: *BRCA2*, *CHEK2* ja *ATM*. Näillä potilailla alleelifrekvenssi vaihteli välillä 49,9–51,6 %. Potilaat ohjattiin perinnöllisyysneuvontaan.

**Pohdinta.** Tässä pilottiaineistossa perinnöllinen syöpäalttiutta lisäävä geenivariantti todettiin 15 %:lla (kolmella potilaalla 20:sta). Vaikka pilottitutkimuksen aineisto on pieni, tulos on linjassa kansainvälisiin uusimpien tutkimusten havaintoihin, jotka koskevat kasvainnäytteiden NGS-geenitutkimuksia (20,21,27,28). Havainnot viittaavat siihen, että perinnöllisten geenivarianttien osuus on suurempi kuin tavallisesti on ajateltu.

Pilottitutkimuksessa kenenkään potilaan sukupuutiedot eivät suoraan viitanneet patogeenisen ituratavariantin mahdollisuuteen. Havaintomme tukee myös sitä viime aikoina esitettyä pohdintaa, että nykyiset pelkästään

sukupuuhun perustuvat kriteerit eivät pysty löytämään kaikkia tunnettuja perinnöllisiä syöpäalttiuksia (19,25,28). Tulos on linjassa muihin tutkimustuloksiin.

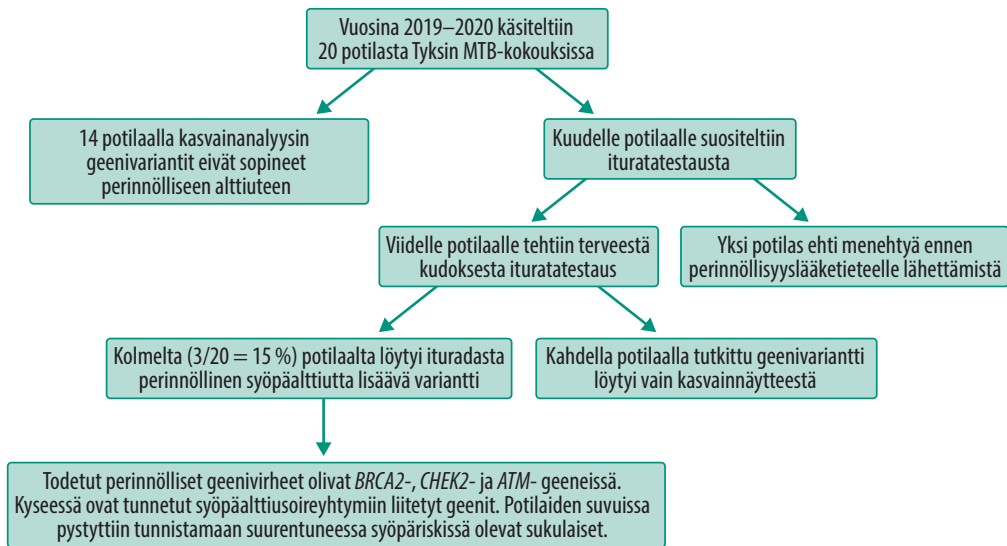
Pilottitutkimuksen potilasjoukko on valikoitunut ryhmä potilaita; sellaisia, joiden yleistila kestää onkologisen lääkehoidon pitkälle edenneestä taudista huolimatta ja jo annetuista lääkehoidoista ja joiden ikä on keskivertopotilaisiin nähden nuorempi. Pidempi seuranta-aika antaa myöhemmin mahdollisuuden päivittää todettua prosenttiosuutta isommasta potilasaineistosta.

Pilottitutkimuksessa todettujen *BRCA2*- ja *CHEK2*-geenien patogeenisten varianttien kohdalla potilaan sairastama syöpä oli sellainen, joka ei ole tyyppillinen näihin varianteihin liittyvissä syöpäalttiuksissa. Tämä vahvistaa aikaisemmat havainnot, joiden mukaan nykyään tunnettuja perinnöllisiä geenivariantteja voidaan todeta kirjavassa joukossa erityyppisiä syöpiä (23).

Perinnöllisyysneuvonnan avulla voidaan tunnistaa suvut, joissa on merkitsevästi suurentunut riski tiettyntyyppisiin syöpiin. Tällöin on mahdollista parantaa ennustetta suvuissa, joissa kulkee suurelle tai keskisuurelle syöpäriskille altistava geenivariantti. Näissä suvuissa pystytään tunnistamaan suurentuneessa syöpäriskissä olevat sukulaiset, jotka ohjataan asianmukaiseen seurantaan. Pilottitutkimuksen potilailla geenitieto antoi tietoa lääkehoidon mahdollisuuksista sekä mahdollisti ennusteen tähtävien toimien suunnittelun suurentuneessa riskissä oleville sukulaisille. *BRCA2*-geenin patogeenisen variantin kantajilla syöpäriskiä voidaan pienentää paitsi seurannan avulla myös kirurgisilla toimenpiteillä, kuten munasarjojen ja munanjohdinten poistolla.

## Geenivarianttien analyysi ja tulkinta on monivaiheinen prosessi

Geenivarianttien analysointiprosessissa käytetään hyväksi monenlaisia tietokantoja, ennen kuin lausunto on geeniohjatun syövän hoidon työryhmän käytettävänä (**KUVA 1**). Perimässä on runsaasti harvinaisia varianteja, mutta vain osa niistä on merkityksellisiä. Yhdessä kasvai-



**KUVA 2.** Tyksin MTB:n kokemukset perinnöllisyyslääkärin näkökulmasta. Vuokaavio prosessista ituratavarianttien toteamiseksi. Tulokinnassa huomioidaan muun muassa poikkeavan variantin sijaintigeeni, geenivariantin luonne, alleelifrekvenssin osuus ja sekvenssoinnin lukusyvyyys. Alleelifrekvenssi kuvaa patogeenisen geenivariantin suhteellista osuutta. Genotyypaustietoa suhteutetaan potilaan histopatologiseen diagnoosiin ja sukuanamneesiin. Kun geeniohjatun syövän hoidon työryhmässä perinnöllisyyslääkäri on epäillyt perinnöllisen variantin mahdollisuutta, potilaalta varmistetaan hänen halutessaan variantin mahdollinen esiintyminen ituradassa verinäytteestä valkosolujen DNA:sta, koska perinnöllinen muutos on kaikissa elimistön soluissa eikä vain kasvaimessa. Perinnöllisyyden kannalta sellaiset variantit huomioidaan, jotka on luokiteltu ACMG-luokituksessa patogeeniseksi tai todennäköisesti patogeeniseksi ja jotka sijaitsevat suuren tai keskisuuren syöpäriskin geenissä ja joihin on olemassa perinnöllisen taudin hoito- tai seurantasuositus.

messä saatetaan todeta valtava joukko erilaisia variantteja, joista lausunnossa mainitaan vain sellaiset, joilla voi olla kliinistä merkitystä (29). Esimerkkejä tulkintaan käytetyistä tietokannoista ovat ennestään kirjallisuudessa tuntemattomien varianttien patogeenisuutta ennustavat ohjelmat (in silico), funktionaaliset genomitietokannat ja tietokannat erilaisista geenireiteistä (pathways, network). Tutkimustyö on osoittanut kasvainten patogeenisten varianttien ja ihmisen syöpäalttiuksissa esiintyvien ituradan patogeenisten varianttien olevan usein samoissa geeneissä (14). Eri kudoksista alkunsa saaneissa kasvaimissa voidaan todeta samanlaisia geneettisiä variantteja (30). Jotkin variantit esiintyvät vain somaattisina eivätkä esiinny ituradassa. Esimerkkinä mainittakoon, että *TP53*-geenin patogeeninen variantti on hyvin tyypillinen somaattisena varianttina mutta erittäin harvinainen ituradassa olevana patogeenisenä varianttina (Li–Fraumenin oireyhtymä). Kasvaimissa on erilaisia solupopulaatioita,

joissa varianttien alleelifrekvenssit vaihtelevat. **KUVASSA 2** on esitetty, mitä asioita perinnöllisyyslääkäri ottaa huomioon tulkitessaan kasvainnäytteen genotyypityksen varianttiprofilia.

Nykyään perimää ei vielä tunneta kaikilta osin. Perimässä geenejä arvioidaan olevan noin 21 000. Ihmisen perimässä on runsaasti emäskohtaista normaalia vaihtelua: koko ekosomin ja genomien laajuisissa tutkimuksissa on havaittu varianttikohtaista vaihtelua jopa tuhansista miljooniin (31). Tätä normaalia vaihteluaakin tunnetaan vain osittain. Variantit luokitellaan ACMG-luokituksen (American College Medical Genetics) mukaan viiteen eri luokkaan, joista neljä ovat seuraavat: harmiton, todennäköisesti harmiton, patogeeninen ja todennäköisesti patogeeninen variantti (7,32). Yhden luokan muodostavat ne perimän variantit, jotka ovat nykytietojen perusteella VUS-variantteja (variant of uncertain significance) ja joita ei pystytä luokittelemaan harmittomiksi (benigneiksi) tai patogeenisiksi eli syöpäalt-

## Ydinasiat

- ▶ Geeniohjatus syövän hoidon työryhmässä (MTB:ssä) perinnöllisyyslääkäri osallistuu geeniprofiilin tuloksen käsittelyyn ja hoidon suunnitteluun.
- ▶ Perinnöllisyyslääkäri tulkitsee kasvaimesta todettuja geenivariantteja siitä näkökulmasta, voisiko variantti olla perinnöllisenä ituradassa somaattisen sijasta.
- ▶ Potilaalta tarvitaan suostumus tehtäessä laaja-alaisia kasvaimen geenitutkimuksia, joissa on riski todeta perinnöllinen syöpäalttius.
- ▶ Kasvaimesta tehtävä tutkimus ei korvaa muita potilaskohtaisia kriteerejä, kuten histologiaan perustuvia tai sukupuuserustaisia, tehdä lähete perinnöllisyyslääkärille.

tiutta selittäviksi (32,33). Asianmukaiset hoito- ja seurantasuosituksukset voidaan antaa variantin ACMG-luokituksen ollessa patogeeniseksi tai todennäköisesti patogeeniseksi lausuttu. VUS-muutoksen kohdalla asiaa pohditaan myöhemmin uudelleen, kun aiheesta saadaan lisätietoa. On esitetty, että tulevaisuuden tutkimustyössä olisi hyvä tarkastella VUS-tiedon uudelleen arviointia erityisesti (34), jos VUS-muutos on lääkehoidon kohdegeenissä tai sellaisessa syöpäalttiusgeenissä, joka yhdessä potilaan kasvaimen histopatologian tai sukuanamneesin perusteella herättää epäilyn perinnöllisestä syövästä (35).

## Kasvaimen genotyyppityksen menetelmä ja laajuus vaikuttaa siihen, millaisia perinnöllisiä varianteja voidaan todeta

Kasvaimen tutkimuksesta saatu tieto täydentää olemassa olevaa käytäntöä perinnöllisen syöpäalttiuden epäilyssä. Eurooppalaisen syöpäyhdistyksen (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositukset on annettu siitä, miten kasvaimesta tehtävissä tutkimuksissa

huomioidaan mahdollisen ituratamuutoksien esiintyminen (20). Kasvaimen analytiikan laajuus vaihtelee, eikä mikään nykyisistä rutiinimaisista menetelmistä pysty toteamaan kaikkia erilaisia ituradassa olevia syöpäalttiuden kannalta merkityksellisiä varianteja (28,36). Esimerkiksi Lynchin oireyhtymässä jatkotutkimuksen tekeminen on tärkeää, jos kasvaimen NGS-paneelin tulos on normaali, koska *MLH1*- ja *MSH2*-geenien osalta jopa 20 % kaikista tunnetuista geenivirheistä on sellaisia, joita ei voi todeta NGS-tutkimuksessa vaan niiden toteaminen vaatii toisenlaisen menetelmän (kopiolukuanalyysin). Sen vuoksi kasvaimesta saatua tietoa ei nykyään voi käyttää perinnöllisyysarviota korvaavana tutkimuksena (36). Kasvaimen sekvensointitutkimus ei siis voi korvata nykyistä sukutietoihin, potilaskohtaisiin ja kasvaimen histologiaan perustuviin kriteereihin nojaavaa lähetekäytäntöä. Potilasta hoitavissa yksiköissä on tärkeä edelleen kysyä jokaiselta potilaalta sukuanamneesi ja tehdä lähete perinnöllisyysneuvontaan, mikäli lähetekriteerit täyttyvät. Jos suvussa on esimerkiksi kolme paksu- tai peräsuolisyöpätapausta tai kohtusyöpätapausta kahdessa sukupolvessa ja niistä yksi alle 50-vuotiaana, on aiheellista joka tapauksessa konsultoida perinnöllisyyslääkäriä. Lähete perinnöllisyysneuvontaan on aiheellinen myös, mikäli potilaskohtaisista syistä on syytä epäillä perinnöllistä syöpää, kuten kasvaimen histopatologian tai potilaan sairastumisiään perusteella.

## Potilaan suostumus tarvitaan tutkittaessa perinnöllisiä varianteja

Kun perinnöllisen ituradassa olevan patogeenisen variantin löytymisen mahdollisuus on olemassa, on potilaan informointi asiasta tärkeää ennen geenitestiä. Tämä eettinen perusperiaate on yhdysvaltalaisen genetiikan ja onkologian yhdistysten (ACMG ja American Society of Clinical Oncology, ASCO) suosituksissa, ja sieltä on myös löydettävissä muistilista siitä, miten etukäteisinformatio annetaan (37–39).

Joskus kasvaimen geenivarianttien tutkiminen voi johtaa sivulöydöksen toteamiseen, mikä ei liity potilaan syöpään. Löydöksen il-

moittamiseen on olemassa eettiset käytännöt. Potilaalle ilmoitetaan sivulöydös, mikäli potilas on antanut siihen suostumuksensa. ACMG on listannut ne geenit, joiden virheestä tulisi ilmoittaa suostumuksen antajalle. Nykyään tähän listaan kuuluu noin 60 geeniä ja noin 20 perinnöllistä sairautta, joihin kuuluu syöpäalttuisoireyhtymiä ja sydän- ja verisuonisairauksia, joissa on olemassa ennusteeseen suotuisasti vaikuttava seurantasuosituksikäytäntö (40). Pediatrisessa kohortissa, jossa käytettiin eksomitutkimusta, sivulöydöksiä todettiin 5 %:lla potilaista (23).

## Lopuksi

Perinnöllisyyslääkärit ovat oleellinen osa MTB:n moniammatillista työryhmää. Syövän geeniohjattujen hoitokäytäntöjen tullessa yhä suurempaan rooliin, tullaan löytämään sellaisia periytyviä syöpäalttiuskuja, joita ei voida

tunnistaa muilla seulontakriteereillä. Kasvainnäytetutkimukset eivät voi kuitenkaan korvata potilaan syövän histologiaan ja sukutietoihin perustuvia lähetekriteerejä vaan kasvainnäytetutkimuksista saatava geenitieto on täydentävä lisä niihin. Syöpägenetiikan voimakas kehitys päivittää säännöllisesti lähetekriteerejä. Tiivis yhteistyö perinnöllisyyslääketieteen yksikön kanssa on syöpää hoitaville klinikoille oleellista nopeasti muuttuvassa toimintaympäristössä. MTB-toiminta on tarkoituksenmukaista kaikissa yliopistokaupungeissa. Suuntaus on kohti yhä laajempia kasvaimen perimän analyyseja, ja tutkimuksissa on analysoitu potilaita, joille on tehty koko genomin laajuinen analyysi tarkoituksena hakea tietoa kasvaimen biologiasta ja potilaalle soveltuvasta hoidosta (41). Tällä hetkellä vielä tarvitaan lisätietoa genomilaajuisen tietomäärän tulkinnasta ennen kuin näin laajaa analyysiä voidaan ottaa rutiinikäyttöön. ■

**MINNA KANKURI-TAMMILEHTO\***, LT, vs ylilääkäri,  
vastuualuejohtaja

Kliinisen genetiikan vastuualue, Medisiininen toimialue,  
TYKS

**MINNA PÖYHÖNEN**, osastonylilääkäri, professori

HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, Genetiikka ja  
kliininen farmakologia Lääketieteellisen genetiikan ja  
perinnöllisyyslääketieteen yksikkö, Helsingin yliopisto  
Soveltavan kasvaingenomiikan tutkimusohjelma, Helsingin  
yliopisto

**MARIA HAANPÄÄ\***, LT, perinnöllisyyslääketieteen  
erikoislääkäri, kliininen opettaja

Kliinisen genetiikan vastuualue, Medisiininen toimialue,  
TYKS

Genomiikan vastuualue, Laboratoriotuotimialue, TYKS  
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

\*nämä kirjoittajat osallistuivat samanarvoisesti artikkelin  
tekoon

**TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA**

Panu Jaakkola

**VASTUUTOIMITTAJA**

Tuomas Mirtti

**SIDONNAISUUDET**

Minna Kankuri-Tammilehto: Ei sidonnaisuuksia

Minna Pöyhönen: Ei sidonnaisuuksia

Maria Haanpää: Ei sidonnaisuuksia

**KIRJALLISUUTTA**

1. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, ym. Molecular tumor boards in clinical practice. *Trends Cancer* 2020;6:738–44.
2. Mosele F, Remon J, Mateo J, ym. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505.
3. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geneidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
4. Puistola U. Munasarjasyöpä. *Suom Lääkäril* 2018;16:994–8.
5. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, ym. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3817–25.
6. Ristimäki A, Kytölä S, Haglund C, ym. Syöpäpotilaan täsmähoito on moniammatillista yhteistyötä. *Duodecim* 2013;129:1071–9.
7. Kääriäinen H ja Aittomäki K. Merkittävä geneettinen löydös – kuka neuvoo potilasta? *Duodecim* 2020;136:1652–9.
8. Tanner L, Aaltonen K, Pöyhönen M. Milloin konsultoin perinnöllisyyslääkäriä? *Duodecim* 2019;135:1453–8.
9. Zhang J, Walsh MF, Wu G, ym. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336–46.
10. Banks K, Moline J, Marvin M, ym. 10 rare tumors that warrant a genetics referral. *Familial Cancer* 2013;12:1–18.
11. Kallionpää R, Uusitalo E, Peltonen S, ym. Neurofibromatoosi 1:n suuri syöpäalttius edellyttää valpasta seurantaa. *Duodecim* 2017;133:1877–84.
12. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. *NPJ Genomic Med* 2016;1:15006.
13. Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. *Suom Lääkäril* 2019;14:30–6.
14. Kankuri-Tammilehto M, Schleutker J. Geneettinen alttius syövälle. *Duodecim* 2017;133:1773–81.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
16. Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–8.
17. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355:1330–4.
18. Kikuchi J, Ohhara Y, Takada K, ym. Clinical significance of comprehensive genomic profiling tests covered by public insurance in patients with advanced solid cancers in Hokkaido, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51:753–61.
19. Hirshfield K, Tolkunov D, Zhong H, ym. Clinical actionability of comprehensive genomic profiling for management of rare or refractory cancers. *Oncologist* 2016;21:1315–25.
20. Mandelker, Donoghue M, Talukdar D, ym. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019;30:1221–31.
21. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, ym. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523–8.
22. Ghazani AA, Oliver NM, St Pierre JP, ym. Assigning clinical meaning to somatic and germ-line whole-exome sequencing data in a prospective cancer precision medicine study. *Genet Med* 2017;19:787–95.
23. Parsons D, Roy A, Yang Y, ym. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2:616–24.
24. Akhavanfard S, Padmanabhan R, Yehia L, ym. Comprehensive germline genomic profiles of children, adolescents and young adults with solid tumors. *Nat Commun* 2020;11:2206.
25. Vlessis K, Purington N, Chun N, ym. Germline testing for patients with BRCA1/2 mutations on somatic tumor testing. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4:pkz095.
26. Norquist B, Harrell M, Brady M, ym. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology* 2016;2:482–90.
27. Akras Z, Bungo B, Leach B, ym. Primer on hereditary cancer predisposition genes included within somatic next-generation sequencing panels. *Precision Oncol* 2019;3:1–11.
28. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, ym. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:806–13.
29. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, ym. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4–23.
30. Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML, ym. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. *Am J Hum Genet* 1992;51:344–56.
31. Eilbeck K, Quinlan A, Yandell M, ym. Settling the score: variant prioritization and Mendelian disease. *Nature Reviews Genetics* 2017;18:599–612.
32. 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;17:405–24.
33. Strom S. Current practices and guidelines for clinical next-generation sequencing oncology testing. *Cancer Biol Med* 2016;13:3–11.
34. Salminen E. Päivittyvä perinnöllisen syöpäalttiusgeenitutkimuslöydöksen merkitys. *Duodecim* 2019;135:1555–7.
35. Horak P, Klink B, Heining C, ym. Precision oncology based on omics data: the NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer* 2017;141:877–86.
36. George A, Turnbull C. Tumor-only sequencing for oncology management: Germline-focused analysis and implications. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60:352–7.
37. Saelaert M, Mertes H, Moerenhout T, ym. Ethical values supporting the disclosure of incidental and secondary findings in clinical genomic testing: a qualitative study. *BMC Med Ethics* 2020;21:9.
38. Robson M, Bradbury A, Arun B, ym. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660–7.
39. Robson M, Storm C, Weitzel J, ym. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28:893–901.
40. Kalia S, Adelmank, Bale S, ym. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249–55.
41. Armstrong AJ, Li X, Tucker M, ym. Molecular medicine tumor board: whole-genome sequencing to inform on personalized medicine for a man with advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, julkaistu verkossa 10.2.2021. DOI: 10.1038/s41391-021-00324-5.