

Toni Seppälä ja Jukka-Pekka Mecklin

Asetyyლისისილიჰონ თეოსტა ვაკუუტავაა ნაჲტოა და როკოტე კეჲიტეილა

Lynchin oireyhtymän syöpää ehkäisevä seuranta muuttuu geenikohtaiseksi

Yhteiseurooppalaiset hankkeet ovat avanneet uusia näkemyksiä ihmisen yleisimmästä periytyvästä syövästä, Lynchin oireyhtymästä (LS, aiemmin HNPCC eli hereditary non-polyposis colorectal cancer). Se tunnetaan erityisesti paksusuoli- ja kohdunrunkosyöpien ilmaantumisesta tavallista nuoremmalla iällä periytyvän kopiovirheenkorjausjärjestelmän (mismatch repair) geenimuunnoksen vuoksi. Aiemmat käsitykset Lynchin oireyhtymän syöpäriskeistä ovat perustuneet rekisteripohjaisiin, takautuviin ja usein pieniin aineistoihin. Ne korvautuvat parhaillaan kansainvälisiin eteneviin yhteisaineistoihin ja luotettavampiin koeasetelmiin perustuvilla laskelmissa.

Perinnöllinen monogeeninen syöpäalttiusoireyhtymä on haastava tutkittava, kun syövän ilmaantuminen ei ole täysin varmaa. Kriteerit patogeenisten geenimuunnosten tunnistamiseen Lynchin oireyhtymässä ovat totunnaisesti perustuneet syövän suureen ilmaantumiseriskiin (1). Koska vanhat kriteerit on määritelty tunnistamaan vain suuren penetranssin variantit, huomattavan syöpäriskin ajateltiin olevan Lynchin oireyhtymän ainoa ilmenemismuoto. Systemaattinen paksusuoli- ja kohdunrunkosyöpäpotilaiden kasvaintestaus on paljastanut, että Lynchin oireyhtymä -geenien patogeeniset variantit aiheuttavat myös lievempiä ilmiäsuja perheissä, jotka jäävät tunnistamatta kliinisiin kriteereihin. Laajojen geenitestattujen kohorttien avulla on paljastunut, että Lynchin oireyhtymää aiheuttavien geenivirheiden yleisyys väestössä on paljon luultua suurempi (2), WHO:n mukaan jopa 1:125 (3). Varovasti arvioituna Suomessa on siis yli 10 000 geenimuunnoksen

kantajaa, kun luvun arvioitiin aiemmin olevan noin kolmannes tästä.

Kun aika oli kypsä kansallisten etenevien tutkimusaineistojen yhdistämiseksi suuremmiksi, seurantatutkimusten tulokset ovat yllättäneet tutkijat ja kliinikot. Kolonoskopiaseuranta ei näytäkään estävän paksusuolisyöpää kovin tehokkaasti (4–6), vaikka se vähentääkin syöpäkuolleisuutta selvästi verrattuna seuraamatta jättämiseen. Jopa puolet klassisten Lynchin oireyhtymä -geenivarianttien kantajista saa elinaikanaan paksusuolisyövän seurannasta huolimatta. Ilmaantumiseriski on lähes sama kuin ilman säännöllistä kolonoskopiaseurantaa (7), mutta seurannassa olevien kymmenvuotiselossaololuku on nykyisin 89 %–92 % (8), kun ilman seurantaa viisivuotiselossaololuku oli aiemmin vain 54 % paksusuolisyövän jälkeen (9).

Varhainen toteaminen parantaa syövän ennustetta, tehtiinpä tähyystyksiä vuosittain tai kolmen vuoden välein (10,11). Paras näytönaste optimaalisesta seurantavälistä puuttuu. Suomalaisesta tutkimuksesta kolmen vuoden välein tehdystä tähyystyksestä verrattuna seuraamatta jättämiseen on edelleen vahvin näyttö (9,12). Mitattavaa hyötyä tiheimmästä seurannasta ei toistaiseksi ole osoitettu, mutta keskustelu aiheesta on kiihkeää (13). Kansalliset erikoisala-järjestöt eivät ole kyenneet luopumaan aiemmin annetuista suosituksista, vaan tukeutuvat entiseen, yleensä 1–2 vuoden tähyystysväliin.

Myös Lynchin oireyhtymän määritelmä on murroksessa. Yhdysvaltalaiset asiantuntijat haluaisivat määritellä patogeenisen geenimuunnoksen kantajan Lynchin oireyhtymää sairastavaksi potilaaksi (14). Eurooppalainen näkökul-

TAULUKKO 1. Lynchin oireyhtymään liittyvien syöpien suhteellinen kumulatiivinen ilmaantuvuus (riskisuhde; RR, suluisa 95 %:n luottamusväli) verrattuna keskimääräiseen vertailuväestön vastaavaan 75 vuoden iässä (6).

Syövän lähtökohta	Väestössä	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Paksusuoli	2,1 %	22,3 (18,7–25,9)	20,2 (15,6–24,7)	6,8 (1,5–12,1)	0
Peräsuoli	1,4 %	8,4 (5,2–11,7)	13,0 (7,8–18,3)	3,3 (0–6,9)	0
Kohdunrunko	1,6 %	26,7 (20,7–32,7)	35,5 (26,1–44,8)	28,9 (17,1–40,6)	16,5 (0,5–32,4)
Munasarja	1,0 %	10,1 (4,8–15,4)	16,9 (5,7–28,0)	13,1 (0–31,2)	0
Mahalaukku	0,8 %	8,9 (4,4–13,4)	9,7 (2,3–17,0)	6,6 (0–16,4)	0
Haima	0,8 %	7,8 (3,3–12,3)	0,6 (0–1,9)	1,8 (0–4,4)	0
Sappitiet	0,2 %	18,7 (6,3–31,1)	8,6 (0–25,4)	0	0
Pohjukaissuoli	0,1 %	64,7 (27,4–102,1)	20,1 (0,6–39,6)	0	0
Virtsatiet	2,3 %	3,5 (1,9–5,1)	10,8 (7,2–14,4)	4,8 (0,7–8,8)	0
Eturauhanen	10 %	1,7 (0,9–2,7)	3,2 (1,2–5,1)	1,8 (0–4,4)	3,8 (0–9,6)

ma taas on, että geenivariantin kantajuus ei tee kenestäkään sairasta, ennen kuin hän sairastuu syöpään.

Viimeaikainen tutkimus on osoittanut, että syöpäriski ja -kirjo on geenikohtainen: Suomessa yleisimmin todettu *MLH1*:n mutaatio altistaa pääasiassa paksusuoli- ja kohdunrunkosyövälle, mutta muualla yleisemmässä *MSH2*:n mutaatioissa on näiden lisäksi suurentunut riski virtsaelinten syöville ja esimerkiksi aivokasvaimille (6). *MSH6*-geenin mutaatio vaikuttaa aiheuttavan naisille suurehkon kohdunrunkosyöpäriskin, mutta molemmille sukupuolille odotettua pienemmän paksusuolisyyöpäriskin. *PMS2*:n mutaation taas ei voida etenevässä seurannassa osoittaa aiheuttavan juurikaan suurentunutta syöpäriskiä, etenkin nuorella iällä (4,6,15) (TAULUKKO 1). *PMS2*-geenin mutaatio on kuitenkin yleisin geeni bialleelisen eli molemmilta vanhemmilta perityn geenivirheen taustalla – ja aiheuttaa siis ennemminkin resessiivisesti periytyvän ilmiön (16). Lynchin oireyhtymä onkin kenties määriteltävä tulevaisuudessa uudelleen vähintään kolmeksi eri alatyypiksi, joihin sovelletaan erilaisia hoitolinjoja.

Syövän ehkäisyä ajatellen nämä erot korostuvat entisestään. Paksusuolen adenoomien ilmaantuvuus on selvästi suurempi *MSH2*:n mutaation kantajilla kuin *MLH1*:n mutaation, vaikka syövän ilmaantuvuus on osapuilleen sama (17). Eri geenien muunnokset näyttävät mahdollisesti johtavan toisistaan poikkeavaan syövän kehityspolkuun suolen limakalvolla ja aiheuttavan erilaisen somaattisen mutaatioprofiilin (17,18).

Koska syöpä silti näyttää monilla Lynchin oireyhtymässä väijäämättömältä ehkäisevästä seurannasta huolimatta, immunologinen ehkäisy kemopreventiolla tai rokotteella nousee entistä tärkeämpään osaan. Kaksoissokkoutetun, satunnaistetun CaPP2-tutkimuksen pitkäaikaisseuranta osoittaa, että 2–4 vuoden asetyylisalisyylihappo (ASA) 600 mg:n päivittäisellä annoksella vähensi paksusuolisyyövän ilmaantumista puolella lumelääkkeeseen verrattuna vielä yli kymmenen vuoden kuluttua (19). Pitkäaikaisanalyysissä 427 sai ASAa ja 434 lumelääkettä. ASA-ryhmässä 40 sai paksusuolisyyövän ja lumelääkeryhmässä 58. Per protocol -analyysissä riskisuhde oli 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,34–0,91, $p = 0,02$) ja ilmaantuvuustiheyksien suhde (incidence rate ratio) 0,50 (0,31–0,82, $p = 0,006$). Haittavaikutusten ilmaantumisessa ei esiintynyt eroa ryhmien välillä.

Optimaalista annosta tutkivan CaPP3-tutkimuksen tuloksia odotetaan tällä vuosikymmenellä, mutta siihen asti jo joihinkin hoitosuositukseen on sisällytetty päivittäinen 150–300 mg:n ASA Lynchin oireyhtymä -geenivarianttien kantajille vähintään kahden vuoden ajan, kuten juuri päivitettyyn paksusuolisyyövän NICE-suositukseen (20). Tämänhetkinen tutkimustieto viittaa siihen, että ASA-annoksen tulisi olla suurempi painaville henkilöille kuin keskipainoisille (70 kg) (21,22). Myös rokotteen avulla tehty immunisaation vahvistaminen näyttää onnistuvan Lynchin oireyhtymässä (23), mutta laajempia klinisiä tutkimuksia ollaan vasta suunnittelemassa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer JP, ym. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSIGHT locus-specific database. *Nat Genet* 2014;46:107–15.
2. Haraldsdóttir S, Rafnar T, Frankel WL, ym. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. *Nat Commun* 2017;8:1–11.
3. Frayling IM. Genetic tumour syndromes of the digestive system. Kirjassa: *Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours*. Lyon: IARC 2019, s. 515–22.
4. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ym. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15–25.
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. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, ym. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013;34:490–7.
8. Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, ym. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:28.
9. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, ym. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829–34.
10. Engel C, Vasen HF, Seppälä T, ym. No difference in colorectal cancer incidence or stage at detection by colonoscopy among 3 countries with different Lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology* 2018;155:1400–9.
11. Seppälä T, Pylvänäinen K, Evans DG, ym. Colorectal cancer incidence in path_MLH1 carriers subjected to different follow-up protocols: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2017;15:18.
12. Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405–11.
13. Seppälä TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, ym. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:8.
14. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2019;18:211–9.
15. Broeke SWT, Klift HMV, Tops CMJ, ym. Cancer risks for PMS2-associated lynch syndrom. *J Clin Oncol* 2018;36:2961–8.
16. Suerink M, Rodriguez-Gironde M, van der Klift HM, ym. An alternative approach to establishing unbiased colorectal cancer risk estimation in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21:2706–12.
17. Engel C, Ahadova A, Seppälä T, ym. Associations of pathogenic variants in MLH1, MSH2, and MSH6 with risk of colorectal adenomas and tumors and with somatic mutations in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2020;158:1326–33.
18. Ahadova A, Gallon R, Gebert J, ym. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2018;143:139–50.
19. Burn J, Harsh S, Elliott F, ym. Double blind randomised placebo controlled trial of cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch Syndrome): planned 10 year follow-up and registry based 20 year data in the CAPP2 study. *Lancet* 2020;395:1855–63.
20. Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151>.
21. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, ym. Obesity, aspirin, and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colorectal cancer: a prospective investigation in the CAPP2 study. *J Clin Oncol* 2015;33:3591–7.
22. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, ym. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to body-weight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–99.
23. Kloor M, Reuschenbach M, Pauligk C, ym. A frameshift peptide neoantigen-based vaccine for mismatch repair-deficient cancers: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Cancer Res*, julkaistu verkossa 15.6.2020. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-19-3517.



TONI SEPPÄLÄ, dosentti, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
HUS Vatsakeskus
Johns Hopkins University, Surgical Oncology
Twitter: @Adductor, @Lynch_Fi



JUKKA-PEKKA MECKLIN, tutkimusprofessori, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
Keski-Suomen keskussairaala
Jyväskylän yliopisto

SIDONNAISUDET

Toni Seppälä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Healthfund Finland Oy, osaoimistaja ja toimitusjohtaja), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic Finland Oy), luottamustoimet (European Hereditary Tumor Group (secretary in board of directors 2018–), Nuorten Lääkärien Yhdistys (valtuuskunnan puheenjohtaja 2015–2018))

Jukka-Pekka Mecklin: Apuraha (Syöpäsäätiö, VTR, J&A Erkon Säätiö), luottamustoimet (Kansallinen Syöpäkeskus, Itä-Suomen aluekoordinaattori 2015–2017, Keski-Suomen Biopankin ohjausryhmä 2016–2017, Syöpäinstituutin säätiön neuvottelukunta 2012–, Syöpäsäätiön hallitus 2009–2018), hankkeet (Kansallinen Syöpäkeskus 2015–2017)