

Progesteroni- ja estrogeenitasojen vaihtelun vaikutus rintakudokseen ja yhteydet rintasyöpään

Biolääketieteen
kandidutkielma

Laatija:
Rilla Ritakallio

21.12.2024
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidatutkielma

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä(t): Rilla Ritakallio

Otsikko: Kuukautiskierron vaikutus rintasyöpään

Ohjaaja(t): Dosentti Emilia Peuhu

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 21.12.2024

Munasarjoista erittyvien hormonien, estrogeenin ja progesteronin, pitoisuudet elimistössä vaihtelevat merkittävästi kuukautiskierron aikana. Niillä on kohdun limakalvon lisäksi vaikutuksia myös rintakudoksen soluihin, jotka ilmentävät estrogeeni- ja progesteronireseptoreita. Erityisesti hormonireseptori-positiivisissa rintasyövissä estrogeenin ja progesteronin rooli on keskeinen, sillä syöpäsolujen kasvu on osittain riippuvainen hormonien saannista. Näin ollen on hyvin todennäköistä, että hormonipitoisuuksien vaihtelulla kuukautiskierron aikana on vaikutusta myös rintasyöpään.

Kuukautiskierron roolia rintasyövän synnyssä ja syövän etenemisessä ei vielä täysin ymmärretä, vaikka aiheesta on meneillään aktiivista tutkimusta. Kirjallisuuskatsauksessani perehdytään rintasyövän ja kuukautiskierron perusteisiin molekyylitasolla ja syvennytään hormonien, erityisesti progesteronin ja estrogeenin, vaikutuksiin terveessä rintakudoksessa ja rintasyövässä. Yhdistelemällä ymmärrystä kuukautiskierron hormonitasojen vaihtelusta, tutkielmassa pyritään tekemään johtopäätöksiä kuukautiskierron vaikutuksesta rintasyövän syntyyn, kehitykseen ja hoitovasteeseen.

Hormonaalinen ehkäisy, sekä vaihdevuosien aikainen hormonikorvaushoito vaikuttavat keskeisesti elimistön hormonipitoisuuksiin sekä niiden vaihteluun. Siksi tutkielmassa pyritään selvittämään myös hormonaalisen ehkäisyn ja hormonikorvaushoidon yhteyttä rintasyöpäriskiin.

Kuukautiskierron vaikutukset ja yhteydet eri rintasyöpätyyppeihin olisi tärkeä tuntea perusteellisesti, sillä ne voivat auttaa ymmärtämään syövän syntyä, kehitystä, sekä vaikuttaa potilaan hoitoon.

Avainsanat: rintasyöpä, kuukautiskierto, estrogeeni, progesteroni

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Rintasyöpä sairautena	5-7
2.1	Rintasyövän luokittelu	5
2.2	Keskeiset molekyyli- ja solutason mekanismit	6-7
2.3	Riskitekijät	7
3	Munasarjahormonien rooli kuukautiskierrossa ja terveessä rintakudoksessa	8-13
3.1	Kuukautiskierron vaiheet ja hormonitasot	8-9
3.2	Rintakudoksen mallintamismenetelmien vertailua	9-11
3.3	Kuukautiskierron vaikutus terveeseen rintakudokseen	11-13
4	Munasarjahormonien rooli rintasyövässä	14
4.1	Kuukautiskierron vaikutus rintasyöpään	14
4.2	Hormonaalinen ehkäisy, hormonikorvaushoito ja rintasyöpäriski	15
5	Pohdinta ja johtopäätökset	17
	Lähteet	19-21

1 Johdanto

Yli puolella maailman väestöstä on kuukautiskierto läsnä suuren osan elämästään. Samalla lähes joka kahdeksannella naisella diagnosoidaan rintasyöpä jossain kohtaa elämäänsä (1). Rintasyöpä onkin maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä (2,3) ja viidenneksi suurin syöpäkuolemien aiheuttaja (4). Suomessa rintasyöpään sairastuu joka vuosi noin 5000 naista (3).

Rintakudos koostuu maitorauhasepiteelistä ja sitä ympäröivästä tukikudoksesta (5). Epiteelin osuus on noin 10–15 % rinnan kokonaistilavuudesta, ja loppu tilavuus koostuu side- ja rasvakudoksesta (5). Rinta koostuu 15–20 lohkoista (5). Rinnan lohkot jakautuvat edelleen 20–40 liuskaan (5). Liuskat koostuvat haarautuneista ja putkimaisista rauhasrakkuloista (5). Jokainen lohko yhdistyy maitotiehyeseen, joka laajenee maitopoukamaksi nännipihan alla ja avautuu sitten supistuneen aukon kautta nännin päälle (5).

Terveen rintakudoksen tiedetään muuttuvan dynaamisesti kuukautiskierron aikana (6–8). Sekä solujakautumisessa, että solukuolemassa havaitaan syklisiä muutoksia kierron aikana (8). Kuukautiskierron keskeisten hormonien, estrogeenin ja progesteronin, tiedetään olevan merkittävässä roolissa tietyissä rintasyövän alatyypeissä (9). Kuukautiskierron ja rintasyövän yhteyksistä tiedetään jo jonkin verran, mutta paljon on vielä selvittämättä. Parempi ymmärrys kuukautiskieron ja rintasyövän yhteyksistä on tärkeää, sillä se voi auttaa ymmärtämään rintasyövän eri alatyypin etiologiaa, patologiaa, sekä ihanteellista hoitoa, erityisesti premenopausaalisten syöpien suhteen.

2 Rintasyöpä sairautena

2.1 Rintasyövän luokittelu

Rintasyövät voidaan jaotella biologisen alatyypin perusteella luminaalisiin A- ja B-syöpiin, HER2-positiivisiin syöpiin ja kolmoisnegatiivisiin syöpiin (taulukko 1) (3). Luminaalisissa alatyypeissä syöpäsolujen morfologia muistuttaa maitorauhastiehyiden sisäpinnan soluja (3). A- ja B- alatyypin erona on solujen mitoottinen indeksi; A-alatyypissä pienempi osuus syöpäsoluista on jakautumisvaiheessa kuin B-alatyypissä (3). Luminaaliset rintasyövät voivat olla estrogeeni- (ER) ja/tai progesteronireseptori (PR) positiivisia (3,10). Hormonireseptoripositiivisessa kasvaimessa ilmentyy kyseisiä reseptoreita (3,10). Hormoniligandi tyypillisesti lisää syöpäsolujen kasvua ja jakautumista sitoutuessaan syöpäkasvaimen hormonireseptoriin (11). HER2-positiivisessa alatyypissä on HER2-kasvutekijäreseptorin monistuma (3). Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä ei havaita hormonireseptoreja eikä HER2-kasvutekijäreseptorin monistumaa (3). ER, PR tai HER2-positiivisuus vaikuttaa syövän hormonaalisiin ja immunologisiin hoitoihin, sekä syövän ennusteeseen (3,12), ja ne toimivat siten syövän merkkiaineina eli biomarkkereina (10). Hormonireseptoripositiiviset rintasyövät muodostavat 60–70 % ennen vaihdevuosisia diagnosoiduista rintasyövistä (13). Rintasyövät voidaan lisäksi jaotella histologisesti duktaalisiin ja lobulaarisiin (3). Noin 80 % rintasyövistä ovat duktaalisia ja loput lobulaarisia (3).

Taulukko 1. Rintasyövän biologisten alatyypin reseptoriprofiilit ja yleisyydet. Taulukko muokattu ja suomennettu lähteestä (13). Hormonireseptoripositiivisten eli estrogeeni- ja progesteronireseptoripositiivisten rintasyöpien havaitaan olevan yleisimpiä. HER2 positiiviset rintasyövät ovat seuraavaksi yleisin luokka. Harvinaisempia ovat kolmoisnegatiiviset rintasyövät.

RINTASYÖVÄN BIOLOGINEN ALATYYPPI	RESEPTORIPROFIILI	YLEISYYS
HORMONIRESEPTORIPOSITIIVISET	ER+ tai PR+	60 %
HER2 POSITIIVISET	HER2+	20 %
KOLMOISNEGATIIVISET	ER-, PR-, ja HER2-	10–20 %

2.2 Keskeiset molekyyli- ja solutason mekanismit

Vaikka rintasyövän tarkkoja syntymekanismeja ei vielä täysin ymmärretä (13), hormonireseptorien toiminnalla tiedetään olevan keskeinen merkitys rintasyövän synnyssä (14). Insuliiniin ja insuliinin kaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) uskotaan käynnistävän solujen epätyypillisen kasvun (15). Estrogeenien ja niiden säätelemien sykliini D:n ja MYC:n uskotaan mahdollisesti johtavan syöpäsolun kasvuun (14). ER:sta ilmentyy kaksi muotoa eli isoformia: alfa ja beta. Molemmat ER isoformit ovat transkriptiotekijöitä, jotka säätelevät geenien ilmentymistä ja siten edistävät solun jakautumista ($ER\alpha$) tai estävät sitä ($ER\beta$) (14). Rinnan alueelta löytyy lähinnä $ER\alpha$:a ja se on kriittinen tekijä maitorauhasen kehittymisen kannalta (14). Ligandin aktivoima ER ei yksinään kykene toimimaan transkriptiotekijänä vaan sen aktiivisuuteen vaaditaan myös useiden muiden transkriptiota säätelevien tekijöiden koordinoitua toimintaa (14).

$ER\alpha$:n ja $ER\beta$:n vaikutus geenitranskriptioon eroaa toisistaan (16). $ER\alpha$ välittää geenitranskriptiota aktivoivaa vaikutusta, kun taas $ER\beta$:n ja $ER\alpha$:n muodostamalla heterodimeerillä on estävä vaikutus (16). Molemmille isoformeille on löydetty lisäksi useita alatyyppejä, joiden amino- tai karboksiterminaaliset alueet eroavat jonkin verran toisistaan (16). Nämä estrogeenireseptorien polymorfiat voivat lisätä tai vähentää reseptorin transkriptiota sekä reseptoriaktiivisuutta, riippuen reseptorityypistä (16). Tiettyjen $ER\alpha$ polymorfioiden tiedetään muun muassa lisäävän estrogeenien vaikutusta (16). ER polymorfioita esiintyy myös rintasyövän yhteydessä (16). Rintasyövässä ER:a normaalisti säätelevät mekanismit häiriintyvät ja ER-välitteinen solunjakautuminen tapahtuu hallitsemattomasti, täten johtaen estrogeenivälitteiseen kasvaimen kehittymiseen (14).

ER:n lisäksi progesteroni- ja prolaktiinireseptorien koordinoitulla signaloinnilla tiedetään olevan keskeinen rooli nisäkkäiden maitorauhasen kehityksessä ja solujen jakautumisessa (17,18). Progesteronireseptorin alatyyppejä on myös kaksi: PR-A ja PR-B (18). PR-A:lla ja PR B:llä on näytetty olevan sekä päällekkäisiä että erillisiä tehtäviä *in vitro* (18). Yksittäisten roolien selvittämiseksi *in vivo* on kehitetty hiirimalleja, joissa yhden PR-alatyypin ilmentyminen on poistettu (18). PR-A –poistogeenisillä (PRAKO) -hiirillä havaitaan normaali maitorauhasen vaste progesteronille, mutta epänormaalia kohdun ja munasarjojen toimintaa

(18). PR-B:n poisto ei vaikuttanut munasarjojen tai kohdun biologisiin vasteisiin progesteronille, mutta johti maitorauhasen morfogeneesin muutokseen raskauden aikana (18).

2.3 Riskitekijät

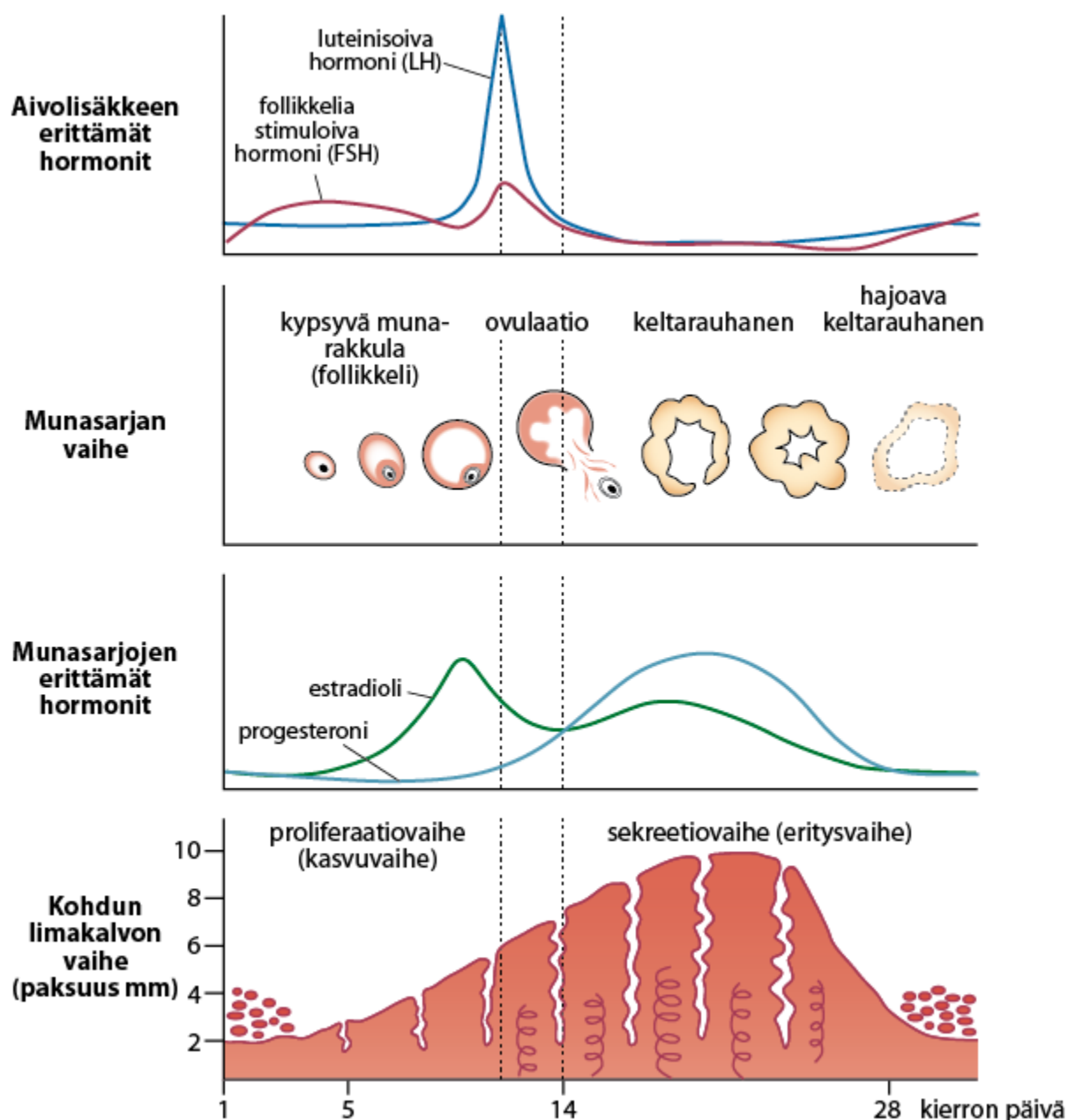
Ikä on merkittävä rintasyövän riskitekijä (3). On todennäköistä, että rintasyövän yleistyminen on yhteydessä väestön ikääntymiseen. Iän lisäksi rintasyövän riskitekijöihin lukeutuvat mm. ylipaino (4,15,19), geneettiset tekijät (20), estrogeenitasot (21), hormonikorvaushoito (3,19,22) sekä korkea veren kokonaiskolesteroli (15). Eräässä kliinisessä tutkimuksessa (otos 45 potilasta) havaittiin, että 73,3 % rintasyöpä-potilaista oli runsaasti ylipainoisia (55,6 %) tai ylipainoisia (17,8 %) (23). Vaihdevuosien jälkeiseen ylipainoon liittyy liiallinen estrogeenin ja kasvutekijöiden esim. insuliinin ja IGF-1:n tuotanto rasvakudoksessa (15). Nämä kasvutekijät yhdessä voivat vähentää normaalia apoptoosia ja lisätä solujen jakautumista (15). Vaihdevuosien jälkeisen ylipainon onkin osoitettu lisäävän rintasyöpäriskiä, mutta vaihdevuosia edeltävästä ylipainosta ei ole osoitettu samaa (15).

3 Munasarjahormonien rooli kuukautiskierrossa ja terveessä rintakudoksessa

3.1 Kuukautiskierron vaiheet ja hormonitasot

Kuukautiset alkavat keskimäärin 11 vuoden iässä ja loppuvat keskimäärin 51 vuoden iässä (24). Kuukautiskierto kestää keskimäärin 28 päivää, jolloin naisilla on keskimäärin 13 kiertoa vuodessa ja keskimäärin 520 kiertoa elinaikanaan (24). Säännöllistä kuukautiskiertoa ylläpitävät kohdun normaali toiminta sekä aivolisäkkeen erittämät hormonit, jotka vaikuttavat munasarjojen toimintaan (25). Kuukautiskierto voidaan jakaa munarakkulan kypsyysvaiheeseen (follikulaarivaihe) ja keltarauhasen toimintavaiheeseen (luteaalivaihe) (Kuva 1). Säännölliset kuukautiset ovat merkki siitä, että hormonitoiminta ja ovulaatiot toteutuvat normaalisti (25).

Aivolisäkkeen ja munasarjojen erittämien hormonien pitoisuudet muuttuvat kehossa normaalin kuukautiskierron aikana samalla, kun kohdun limakalvossa tapahtuu muutoksia (Kuva 1). Kierron alussa aivolisäke erittää follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH), jonka vaikutuksesta munarakkula alkaa kypsyä. Munarakkula puolestaan erittää estradiolia (estrogeeni), joka aiheuttaa kohdun limakalvon kasvua. Ovulaatio käynnistyy, kun aivolisäke erittää korkean pitoisuuden luteinisoivaa hormonia (LH). Ovulaatiossa kypsä munarakkula puhkeaa ja munasolu pääsee irtoamaan. Munarakkulan tilalle kehittyy progesteronia tuottava keltarauhanen, joka LH:n ja progesteronin vaikutuksen ansiosta pysyy aktiivisena noin kahden viikon ajan ovulaatiosta. Keltarauhasen toiminnan edistämisen lisäksi progesteroni tukee kohdun limakalvon kypsymistä. Mikäli hedelmöittynyt munasolu ei ole kiinnittynyt kohdun limakalvolle, keltarauhanen surkastuu ja kohdun limakalvo erittyy kuukautisvuotona. Kuukautisvuodon loputtua uusi munarakkula alkaa jälleen kypsyä FSH:n ansiosta (26).



Kuva 1. Kuukautiskierron vaiheet. Kuvassa on eriteltyä aivolisäkkeen ja munasarjojen erittämien hormonien tasot kuukautiskierron aikana päiväkohtaisesti ja havainnollistettu munasarjan ja kohdun tapahtumia kierron aikana suhteessa hormonitasoihin. Lähde: Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkikallio K (toim.). Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim 2019, sivu 40, kuva 2.10.

3.2 Rintakudoksen mallintamismenetelmien vertailua

Kuukautiskierron vaikutuksia rintakudokseen voidaan tutkia eri menetelmin. Tutkimukseen voidaan hyödyntää esimerkiksi solukasvatuksia, koe-eläimiä sekä potilasnäytteitä. Viimeisen kymmenen vuoden aikana myös organoideja on hyödynnetty rintakudosmalleina (27).

Organoidi on laboratoriokasvatettu toiminnallisesti aktiivinen ja kolmiulotteinen solurakenne, joka jäljittelee tietyn kudoksen rakennetta ja toimintoja.

Jyrsijöiden kiimakiertoa voidaan käyttää mallintamaan ihmisen kuukautiskiertoa. Jyrsijöiden kiimakierto eroaa kuitenkin jonkin verran ihmisen kuukautiskierrosta mm. lyhyemmän keston suhteen. Hiiren maitorauhanen eroaa myös rakenteellisesti ihmisen rauhasesta (27). Täten hiiren maitorauhanen ei kykene täysin mallintamaan ihmisen rintarauhasen toimintaa (27). Edellä mainituista syistä jyrsijät eivät ole paras mahdollinen malli kuukautiskierron tutkimiseen.

Potilasnäytteitä terveestä rintakudoksesta voidaan hyödyntää kuukautiskierron vaikutuksen tutkimiseen. Näytteitä saadaan vapaaehtoisilta luovuttajilta mastektomioiden ja rintojen pienennysleikkauksien yhteydessä. Ihmisperäinen rintakudos on mallina täsmällisin. Haasteena potilasnäytteiden hyödyntämisessä on se, että yleensä saadaan näyte vain yhdestä kuukautiskierron vaiheesta potilasta kohden (28). Tämä tuottaa haasteita, sillä potilaiden välillä havaitaan jonkin verran vaihtelevuutta rintarauhasen rakenteessa ja koostumuksessa. Täten eri potilaiden näytteet eivät ole täysin vertailtavissa keskenään. Potilasnäytetutkimuksiin tarvitaan suuri määrä näytteitä eri vaiheista kiertoa, jotta tulokset ovat vertailtavissa.

Potilasperäisiä organoideja voidaan hyödyntää tutkimaan sekä terveen rintakudoksen, että syöpäkudoksen vasteita kuukautiskierron hormoneille. Eräässä tutkimuksessa onnistuttiin kasvattamaan rintarauhasesta muistuttava rakenne *in vitro* kolmiulotteisessa hydrogeelissä (27). Tutkimuksessa havaittiin, että laboratoriossa kasvatettu rauhasrakenne reagoi estrogeeniin ja progesteroniin (27). Hormonialtistus myötävaikutti tiehytontelon muodostumiseen sekä tiehyiden ja alveolien rakentumiseen viitaten siihen, että estrogeeni ja progesteroni edistivät maitorauhasen erilaistumista (27). Tämä on merkittävä löydös, sillä hormonireseptorien ilmentymistä ei tyypillisesti havaita *in vitro* olosuhteissa (27).

Rintarauhasorganoideihin liittyy myös muita haasteita, kuten molempien keskeisten solutyypin, luminaalisten ja basaalisten epiteelisolujen muodostuminen kasvatuksessa. Näin ollen kuukautiskierron hormonipitoisuuksien vaihtelun mallintaminen potilasperäisillä organoideilla vaatii vielä kehittämistä. Organoidien avulla voitaisiin tutkia aiheen kannalta tärkeitä asioita, kuten rintasyövän syntyä ja säätelyä, ja ne ovatkin potentiaalinen vaihtoehto rintarauhasen mallintamiseen tutkimusmenetelmien kehittyessä.

3.3 Kuukautiskierron vaikutus terveeseen rintakudokseen

Kohdun limakalvon lisäksi munasarjojen tuottamat hormonit säätelevät myös muita kehon kudoksia. Rintakudos on hyvin dynaaminen ja myös sen koostumus sekä rakenne vaihtelevat kuukautiskierron aikana (6,28). Kierron aikana havaitaan muutoksia sekä epiteeliin, että ympäröivän kudoksen eli strooman rakenteissa (28). Hormoneilla on laaja kirjo vaikutuksia rinnan eri solutyypin morfologiaan, toimintaan, sekä soluväliaineeseen (28,29). Fysiologisia pitoisuuksina 17 β -estradiolin tiedetään lisäävän rinnan epiteelisolujen jakautumista (29). Progesteronin vaikutus rinnan epiteelisoluihin oli pitkään epäselvä (29), mutta nykyään myös progesteronin ajatellaan lisäävän solujen jakaantumista maitorauhasen epiteelissä (30,31).

Eräissä kliinisissä kokeissa tutkittiin estradiolin ja progesteronin vaikutusta normaalin rintakudoksen epiteelisolujen jakautumiseen potilailla (29). Koehenkilöille levitettiin päivittäin paikallisesti rinnan pintaan geeliä, joka sisälsi joko plaseboa, estradiolia, progesteronia tai estradiolin ja progesteronin yhdistelmää kahden viikon ajan ennen esteettistä rintaleikkausta tai hyvänlaatuisen muutoksen poistoa, ja mitattiin plasman ja rintakudoksen estradioli- ja progesteronipitoisuudet (29). Epiteelisolujen jakautumista arvioitiin laskemalla mitooseja ja tekemällä jakautuvien solujen kvantitatiivinen määrittely immunoleimauksella (29). Tutkimuksessa havaittiin, että korkeammat estradiolipitoisuudet lisäsivät epiteelisolujen jakautumista, kun taas progesteronin pitoisuuden lisäys esti solujen jakautumista. Kahden viikon käsittely progesteronilla esti estradiolin aikaansaamaa solunjakautumista (29). Tässä tutkimuksessa havaittu progesteronin aiheuttama jakautumista estävä vaikutus on ristiriidassa tiettyjen muiden tutkimusten kanssa, joissa on havaittu progesteronilla olevan jakautumista lisäävä vaikutus (30,31)

Rinnan epiteelissä ja strooman rakenteissa havaitaan muutoksia kuukautiskierron eri vaiheissa (6). Mitoottisessa aktiivisuudessa ja apoptoosien määrässä havaitaan myös eroja kierron eri vaiheissa (8). Eri tutkimukset ovat havainneet mitoottisen aktiivisuuden olevan huipussaan eri kierron vaiheissa. Useimpien tutkimusten mukaan 28 päiväisessä kuukautiskierrossa mitoottinen aktiivisuus on korkeimmillaan päivinä 23–25 (7,8). Tämä tapahtuu pian kuukautiskierron progesteronihuipun ja estradiolin toisen huipun jälkeen (päivät 22–24). Apoptoottinen aktiivisuus puolestaan saavuttaa huppunsa päivänä 28 (8). Toisaalta aijemmista tuloksista poiketen, erään tutkimuksen mukaan follikulaarivaiheessa rinnan epiteelisolujen mitoottinen aktiivisuus on korkea mutta hidastuu luteaalivaiheessa (32).

Rintakudoksessa havaitaan selkeitä histologia eroja kuukautiskierron eri vaiheissa. Follikulaarivaiheessa rintakudoksen liuskat ovat pieniä ja niissä havaitaan vähemmän rauhastiehyitä (7). Rauhasrakenteiden sisäinen strooma on kiinteää ja tiiviisti kiinnittynyt rauhasrakenteita ympäröivään stroomaan (7). Tiehyiden epiteelissä havaitaan vain vähän mitooseja (7). Epiteelin rauhasrakkulasoluissa havaitaan mitoosikuvioita (6).

Luteaalivaiheessa puolestaan liuskat ovat kooltaan suurempia ja niissä havaitaan enemmän rauhastiehyitä (7). Rauhasrakenteiden sisäinen strooma on myös väljempi ja edemisempi. Tiehyiden epiteelin tyvikalvossa havaitaan nesterakkuloita ja enemmän mitooseja kuin follikulaarivaiheessa (7). Strooman lymfosyyttien määrä nousee luteaalivaiheen loppupäätä kohden (7). Kuukautisia edeltävässä vaiheessa rintojen liuskat supistuvat ja havaitaan nekroosia (7). Luumenissa havaitaan tiehyistä irronnutta epiteeliä (7). Stroomassa puolestaan havaitaan lymfosyyttikertymien kasvua (7).

Histologisten erojen lisäksi, rintakudoksen soluväliaineen molekyyliprofiili vaihtelee kuukautiskierron eri vaiheissa (28). Muutoksia kierron aikana havaitaan epiteeli-stroomaliitoksessa ja intralobulaarisessa stroomassa (28). Suurimmat muutokset molekyyliprofiilissa kierron aikana havaitaan tyvikalvossa, tyvikalvon alaisessa tilassa ja fibroblastikerroksessa (28). Muutokset ovat todennäköisesti kuukautiskierron hormonien aikaansaamia (28). Muun muassa tyvikalvon markkereissa (laminiini, heparaanisulfaattiproteoglukaani, tyypin IV ja V kollageeni) havaitaan eroja kierron eri vaiheissa (28). Edellä mainitut markerit ovat havaittavissa pienemmissä määrin kuukautiskierron keskivaiheessa (päivät 8–20) (28).

Soluväliaineen muutoksia kierron aikana on tärkeä ymmärtää, sillä soluväliaineella on tärkeä rooli monissa keskeisissä solutason tapahtumissa mm. jakautumisessa, erilaistumisessa ja geenien ilmentymisessä (33).

4 Munasarjahormonien rooli rintasyövässä

4.1 Kuukautiskierron vaikutus rintasyöpään

Rintasyöpäriskin ja kuukautisten alkamisen sekä kiertojen määrän väliltä on löydetty merkittäviä yhteyksiä (34,35). Ranskassa tehty kohorttitutkimus havaitsi merkittävän yhteyden rintasyöpä-riskin ja korkeamman kumulatiivisten kuukautiskiertojen määrään välillä ennen ensimmäistä täysikestoista raskautta (34). Lisäksi havaittiin yhteys rintasyöpäriskin ja koko eliniän kumulatiivisten kiertojen määrän välillä (34).

Eräs toinen tutkimus havaitsi, että rintasyöpäriski kasvoi 5 % jokaista vuotta kohden, mitä nuorempina kuukautiset alkoivat (35). Aikaisilla kierron vuosilla on kaksinkertainen vaikutus rintasyöpäriskiin (keskimäärin riski 2,5 % vuotta kohden) (24). On mahdollista, että kehittyvä rintakudos on alttiimpi mutaatioille (24). Rintasyöpäriskin havaittiin kasvavan 2,8–3,5 % jokaista vuotta kohden mitä vanhempana vaihdevuodet tapahtuivat (35). Pre-menopausaalisten naisten rintasyöpäriskin havaittiin olevan korkeampi kuin saman ikäisten post-menopausaalisten naisten riskin ikävuosien 45-54 välillä, erityisesti ER+ rintasyövissä (35). Syntymävuodella, etnisyydellä, raskaushistorialla, tupakoinnilla, alkoholin kulutuksella tai hormonaalisen ehkäistyillä ei havaittu olevan vaikutusta kolmeen edellä kuvattuun yhteyteen (35). Edellä mainittujen yhteyksien havaittiin olevan vahvempia lobulaarisille kasvaimille kuin duktaalisille (35). Endogeenisten estrogeenien havaittiin olevan merkittävämpiä ER+ kuin ER-syöpien osalta (35). Artikkelissa pohdittiin, että menarken, eli kuukautisten alkamisen, ja vaihdevuosien aiheuttamat edellä mainitut vaikutukset eivät välttämättä johdu pelkästään hedelmällisten vuosien määrään pidentymisestä (35).

Kuukautiskiertojen poissaolo imetyksen aikana on liitetty laskeneeseen rintasyöpäriskiin ja korreloi imetyksen keston kanssa (24). Eräs tutkimus havaitsi 30 % laskun rintasyövän riskisuhteessa, mikäli imetystä tapahtuu yhteensä 6 vuotta (24). Tämä kuvastaa 5 % laskua rintasyöpäriskissä jokaista imetysvuotta kohden (24). Tämä on kaksinkertainen verrattuna hypoteettiseen 2,5 % rintasyöpäriskin laskuun vuodessa ilman kuukautiskiertoja (24). Tutkimuksen mukaan, kun useampi raskaus yhdistetään pitkiin imetysjaksoihin esim. yhteiskunnissa ilman ehkäisyä, rintasyöpäriski laskee huomattavasti (24). Esimerkiksi Amissi-

populaatiossa Yhdysvalloissa edellä kuvailtu elämäntyyli on yhdistetty 0.58 vakioituun ilmaantuvuussuhteeseen rintasyövän osalta (24). Tämä kuvastaa 40 % laskua elinaikaisessa rintasyöpäriskissä (24).

Lisätutkimusta tarvitaan siis selvittämään, onko toistuva altistus vaihteleville hormonitasoille, anovulaaristen/ovulaaristen kiertojen määrä vai follikulaaristen ja luteaalivaiheiden suhteellinen merkitys keskeisin riskitekijä rintasyövän kehittymisen kannalta (34)

4.2 Hormonaalinen ehkäisy, hormonikorvaushoito ja rintasyöpäriski

Yhden tutkimuksen mukaan Suomessa 40 % hedelmällisessä iässä olevista naista käyttää hormonaalista ehkäisyä (36). Lääkärikirja Duodecimissa todetaan hormonaaliseen raskaudenehkäisyyn liittyvän rintasyöpäriskin olevan melko pieni (3). Tanskassa tehdyn, maanlaajuisen prospektiivisen kohortti-tutkimuksen perusteella rintasyöpäriski on korkeampi niillä, joilla oli parhaillaan tai oli ollut lähiaikoina käytössä hormonaalinen ehkäisy verrattuna tutkittaviin, joilla ei ollut historiaa hormonaalisen ehkäisyn käytöstä (37). Riskin havaittiin kasvavan suhteessa käytön keston (37). Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja rintasyöpäriskiin eri hormonaalisten ehkäisypillerivalmisteiden välillä (37). On tosin tärkeää huomioida, että absoluuttisen rintasyöpäriskin nousu oli tutkimuksen mukaan pieni (37).

Meta-analyysissä, johon koottiin 19 tapaus-verrokkitutkimusta ehkäisypillerien käytön vaikutuksesta rintasyöpäriskiin, havaittiin, että vaikutus rintasyöpäriskiin eroaa eri rintasyöpäalatyypin suhteen (38). Ehkäisypillerien käytön havaittiin nostavan kolmoisnegatiivisen ja ER- rintasyövän riskiä merkittävästi (38). ER+ ja HER2+ rintasyövän riskit puolestaan laskivat ehkäisypillerien käytön myötä (38).

Vaihdevuosien jälkeisen hormonikorvaushoidon on ajateltu lähtökohtaisesti nostavan rintasyöpäriskiä, erityisesti mikäli hoito jatkuu yli 5 vuoden ajan (3). Siitä, miten eri hoitoyhdistelmien aiheuttamat rintasyöpäriskit eroavat toisistaan, on jonkin verran ristiriitaista näyttöä. Eräs tutkimus havaitsi, että estrogeenin ja progesteronin yhdistelmähoito

vaihdevuosisoireisiin omaa pienemmän rintasyöpäriskin verrattuna pelkkään estrogeenihoitoon (39). Eräässä toisessa tutkimuksessa puolestaan todettiin, ettei progestiinien lisäys estrogeenikorvaushoitoon laske rintasyöpäriskiä post-menopausaalisten naisten kesken (22). Samassa tutkimuksessa korostettiin, että hormonikorvaushoitoa pohtiessa on tärkeää ottaa huomioon hormonikorvaushoidon seurauksena nouseva rintasyöpäriski ja arvioida sitä suhteessa hoidon hyötyihin (22). Estrogeenin käytön emättimen kuivuuksioireiden hoidossa ei ole havaittu nostavan syöpäriskiä (3).

5 Pohdinta ja johtopäätökset

Estrogeeni- ja progesteronitasot vaihtelevat kuukautiskierron aikana ja vaikuttavat rintakudoksen rakenteeseen, sekä tiettyjen solujen jakautumiseen ja ohjelmoituun solukuolemaan. Kuukautiskierron vaikutuksesta rintakudokseen tiedetään jonkin verran. Enemmän ymmärretään estrogeenin ja progesteroni vaikutuksia terveeseen rintakudokseen kuin rintasyöpäkudokseen, sillä tervettä rintaa on tässä suhteessa tutkittu enemmän. Kuukautiskierron hormonien laajojen ja vaihtelevien vaikutusten vuoksi ei ole mitenkään yksiselitteisestä millaiset vaikutukset kyseisillä hormoneilla on rintasyövän patologian kannalta.

Munasarjahormonitasojen vaihtelun osuutta rintasyövän patologiassa on melko haastava mallintaa. Nykyisissä malleissa on kussakin omat vahvuutensa ja heikkoutensa. *In vitro* kokeissa ei saada aikaan syövän mikroympäristöä, rintakudoksen dynaamisuutta ja kaikkia hormonivaikutuksia. Jyrsijöiden kiimakierto sekä maitorauhanen eroavat jonkin verran ihmisen kuukautiskierrosta ja rinnan anatomiasta. Täten jyrsijät eivät ole ihanteellinen malli aiheen tutkimiseen, vaikka voivatkin antaa hyödyllistä osviittaa. Organoidit ovat potentiaalisia malleja aiheen tutkimiseen, mutta vielä toistaiseksi useissa tutkimuksissa on ollut haasteita saada solut ilmentämään hormonireseptoreita. Toinen haaste organoideihin liittyen on saada sekä luminaalinen, että basaalinen solutyypit erilaistumaan. Potilaskudosnäytteet leikkauksista vastaavat parhaiten ihmisen rintakudosta, mutta haasteena on, että näytteitä on yleensä vain yhdestä kierron vaiheesta per potilas. Eri potilaiden rintamorfologia, sekä mikro-, että makroskooppisella tasolla eroavat toisistaan, joten eri potilaiden näytteet eivät ole täysin verrattavissa keskenään.

Mitä nuorempina kuukautiset alkavat ja mitä vanhempana ne loppuvat sitä korkeampi on rintasyöpäriski. Imetyksellä ja raskauksilla, erityisesti aikaisella ensimmäisellä raskaudella, on rintasyövältä suojaava vaikutus. Lisätutkimusta tarvitaan ymmärtämään, onko rintasyövän kehittymisen kannalta keskeistä toistuva altistus vaihteleville hormonitasoille, anovulaaristen/ovulaaristen kiertojen määrä vai follikulaaristen ja luteaalivaiheiden suhteellinen määrä. Aiheen tutkimusten vertailun haastavaksi tekee se, että kuukautiskierron

vaiheet on määritelty eri päivästä alkavaksi ja loppuviksi eri tutkimuksissa. Myös tutkimusten metodologia, sekä riippuvaiset muuttujat vaihtelevat laajasti tutkimuskohtaisesti.

Lähteet

1. Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? | American Cancer Society [Internet]. [viitattu 13. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet*. 18. maaliskuuta 2017;389(10074):1134–50.
3. Vehmanen Leena. Rintasyövän toteaminen, alatyypit ja ennuste. Lääkärikirja Duodecim [Internet]. 16. syyskuuta 2020 [viitattu 4. maaliskuuta 2024]; Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00618>
4. Wu Yuan, Li Xu, Qiong Li, Chien Shan Cheng, Zheng Lan. Adipose tissue-to-breast cancer crosstalk: Comprehensive insights. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2022;1877(5):8–16.
5. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;54(1):91–5. Saatavissa: <http://journals.lww.com/clinicalobgyn>
6. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Stephen Vogel F, Mccarty KS. The Correlation of Histologic Changes in the Human Breast With the Menstrual Cycle. *Am J Pathol*. 1981;104(23):23–34.
7. Longacre T, Bartow S. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1986;10(6):382–93.
8. Ferguson DJP, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the “resting” human breast. *Br J Cancer*. 1981;44:177–81.
9. Nounu A, Kar SP, Relton CL, Richmond RC. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Research*. 1. joulukuuta 2022;24(1).
10. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, ym. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 14. toukokuuta 2014;106(5).
11. Kurtanović N, Tomašević N, Matić S, Proia E, Sabatino M, Antonini L, ym. Human Estrogen Receptor Alpha Antagonists, Part 3: 3-D Pharmacophore and 3-D QSAR Guided Brefeldin A Hit-To-Lead Optimization toward New Breast Cancer Suppressants. *Molecules*. 1. toukokuuta 2022;27(9).
12. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol*. toukokuuta 2009;169(10):1251–9.
13. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, ym. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 1. heinäkuuta 2020;84.

14. Carroll J. Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *Eur J Endocrinol.* 1. heinäkuuta 2016;175(1):R41–9.
15. Padang OS, Septiman S, Prihantono P, Soraya GV, Pieter Junior J, Syamsu SA, ym. Relationship between body mass index and cholesterol levels with histopathological grading of breast cancer. *Breast Dis.* 2021;40(S1):S77–84.
16. Tapanainen Juha. Estrogeenivaikutuksen monet kasvot. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* [Internet]. 2003 [viitattu 1. huhtikuuta 2024];119(22):2179–81. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo93913>
17. Brisken C, Ataca D. Endocrine hormones and local signals during the development of the mouse mammary gland. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 1. toukokuuta 2015;4(3):181–95.
18. Gadkar-Sable S, Shah C, Rosario G, Sachdeva G, Puri C. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Frontiers in Bioscience.* 2005;10(2):2118–30.
19. Feigelson Heather, Jonas Carolyn, Teras Lauren, Thun Michael, Calle Eugenia. Weight Gain, Body Mass Index, Hormone Replacement Therapy, and Postmenopausal Breast Cancer in a Large Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* helmikuuta 2004;13(2):220–4.
20. Hou C, Xu B, Hao Y, Yang D, Song H, Li J. Development and validation of polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes in Chinese women. *BMC Cancer.* 1. joulukuuta 2022;22(1).
21. Yager JD, Davidson NE, Hopkins Bloomberg J. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(3):270–82. Saatavissa: www.nejm.org
22. Raham G, Olditz AC, Usan S, Ankinson EH, Unter AJH, Alter W, ym. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. 1995;332.
23. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Jayapal M, Dallol A, Buhmeida A, ym. Transcriptomics profiling study of breast cancer from Kingdom of Saudi Arabia revealed altered expression of Adiponectin and Fatty Acid Binding Protein4: Is lipid metabolism associated with breast cancer? *BMC Genomics.* 15. tammikuuta 2015;16(1).
24. Coelingh Bennink HJT, Schultz IJ, Schmidt M, Jordan VC, Briggs P, Egberts JFM, ym. Progesterone from ovulatory menstrual cycles is an important cause of breast cancer. *Breast Cancer Research.* 1. joulukuuta 2023;25(1).
25. Tiitinen Aila. Kuukautiskierto - Terveyskirjasto [Internet]. 2023 [viitattu 27. maaliskuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00158>
26. Tapanainen Juha, Heikinheimo Oskari, Aaltonen Riikka. Naistentaudit ja synnytykset. Vsk. 6. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2019.
27. Sokol ES, Miller DH, Breggia A, Spencer KC, Arendt LM, Gupta PB. Growth of human breast tissues from patient cells in 3D hydrogel scaffolds. *Breast Cancer Research.* 1. maaliskuuta 2016;18(1).

28. Ferguson JE, Schor AM, Howell A, Ferguson MWJ. Changes in the extracellular matrix of the normal human breast during the menstrual cycle. *Cell Tissue Res.* 1992;268:167–77.
29. Foidart JM, Colin C, Denoo X, Lle Desreux J, Bé A, Fournier S, ym. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells.
30. Brisken C, Hess K, Jeitziner R. Progesterone and overlooked endocrine pathways in breast cancer pathogenesis. *Endocrinology (United States)*. 1. lokakuuta 2015;156(10):3442–50.
31. Hilton HN, Graham JD, Clarke CL. Minireview: Progesterone regulation of proliferation in the normal human breast and in breast cancer: A tale of two scenarios? *Molecular Endocrinology*. 1. syyskuuta 2015;29(9):1230–42.
32. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1. marraskuuta 2015;94:8–16.
33. Rauner G, Jin DX, Miller DH, Gierahn TM, Li CM, Sokol ES, ym. Breast tissue regeneration is driven by cell-matrix interactions coordinating multi-lineage stem cell differentiation through DDR1. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 10. joulukuuta 2021 [viitattu 29. lokakuuta 2024];12(1):1–14. Saatavissa: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27401-6>
34. Clavel-Chapelon Françoise, E3N Group. Cumulative Number of Menstrual Cycles and Breast Cancer Risk: Results from the E3N Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. marraskuuta 2002;13(9):831–8.
35. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, ym. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 1. marraskuuta 2012;13(11):1141–51.
36. Lindh I, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Hognert H, Milsom I, ym. Contraceptive use in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1. tammikuuta 2017;96(1):19–28.
37. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 7. joulukuuta 2017;377(23):2228–39.
38. Barańska A, Dolar-Szczasny J, Kanadys W, Kinik W, Ceglarska D, Religioni U, ym. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk According to Molecular Subtypes Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Vsk. 14, Cancers. MDPI*; 2022.
39. Gartlehner G, Patel S V., Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 1. marraskuuta 2022;328(17):1747–65.