



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Hormonaalisten tekijöiden vaikutus rintasyövän syntyyn ja kehitykseen

Siiri Lukkarinen

Biologia
LuK-tutkielma
Laajuus: 6 op

23.3.2026

Turku

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

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä(t): Siiri Lukkarinen

Otsikko: Hormonaalisten tekijöiden vaikutus rintasyövän syntyyn ja kehitykseen

Ohjaaja(t): Dosentti Päivi Koskinen

Sivumäärä: 33 sivua

Päivämäärä: 23.3.2026

Rintasyöpä on yksi naisten yleisimmistä syövistä maailmanlaajuisesti, ja sen kehitykseen vaikuttavat useat tekijät, kuten geneettinen alttius, ympäristötekijät sekä elämäntavat. Näiden lisäksi myös hormonaalisilla tekijöillä, kuten aikaisin alkaneilla kuukautisilla, hormonikorvaushoidolla ja hormonaalisella ehkäisyllä voi olla vaikutusta suurempaan riskiin sairastua rintasyöpään. Hormonaalisista tekijöistä merkittävässä roolissa ovat estrogeeni ja progesteroni, jotka vaikuttavat monimutkaisten signaalintireittien kautta solujen toimintaan. Tässä kandidityössä tarkastellaan rinnan rakennetta ja sen hormonaalista säätelyä sekä rintasyövän kehitysvaiheita. Näiden lisäksi perehdytään myös estrogeenin- ja progesteronireseptoreiden rakenteeseen ja toimintaan sekä hormonaalisiin tekijöihin. Monet tutkimukset osoittavat, että estrogeeni ja progesteroni voivat edistää rintasyövän kehittymistä lisäämällä solujen proliferaatiota erilaisten signaalintireittien välityksellä. Lisäksi muillakin hormonaalisilla tekijöillä, joita tässä kandidityössä tarkastellaan, on rintasyövän riskiä lisääviä ominaisuuksia. Tutkimuksia pitäisi kuitenkin toteuttaa lisää, jotta saataisiin vielä tarkempaa tietoa siitä, miten hormonaaliset tekijät vaikuttavat rintasyövän kehitykseen.

Avainsanat: rintasyöpä, estrogeeni, progesteroni, hormonikorvaushoito, aikaiset kuukautiset, vaihdevuodet, rintarauhanen, estrogeenireseptori, progesteronireseptori, solujen proliferaatio

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Rintasyöpä	2
2.1	Rintarauhaskudoksen rakenne	2
2.2	Rintasyövän synty ja kehitysvaiheet	3
2.3	Rintasyövän molekulaarinen tausta ja alatyypit	5
3	Naisten hormonitoiminta ja rintakudoksen hormonaalinen säätely	8
3.1	Naishormonit	8
3.2	Rintarauhaskudoksen hormonaalinen säätely	9
3.3	Hormonireseptorien rakenne ja toiminta	11
3.3.1	Estrogeenireseptorin rakenne ja toiminta	11
3.3.2	Progesteronireseptorin rakenne ja toiminta	13
4	Hormonaalisten tekijöiden vaikutus rintasyöpään	16
4.1	Estrogeenin vaikutus rintasyöpään	16
4.2	Progesteronin vaikutus rintasyöpään	18
4.3	Hormonaalinen ehkäisy	19
4.4	Hormonaalinen korvaushoito	21
4.5	Aikaiset kuukautiset ja menopaussi	23
5	Yhteenveto	24
6	Tekoälyn käyttö tutkielmassa	25
7	Lähteet	26

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, johon sairastuu Suomessa syöpärekisterin tilastojen mukaan 13 % naisista (Vehmanen, 2024). Sen kehittymiseen vaikuttavat monet asiat, kuten geneettinen alttius, ympäristötekijät sekä elintavat. Näiden lisäksi myös hormonaalisilla tekijöillä on vaikutusta rintasyövän kehitykseen. Esimerkiksi aikaisin alkaneet kuukautiset, hormonaalinen korvaushoito, myöhään alkaneet vaihdevuodet sekä hormonaalinen ehkäisy voivat lisätä riskiä sairastua rintasyöpään. Tässä tutkielmassa keskityn suurimmaksi osaksi näihin edellä mainittuihin tekijöihin sekä tarkemmin myös estrogeenin ja progesteronin vaikutukseen rintasyövän kehityksessä. Tutkielmassani käyn myös läpi rintasyövän kehityksen vaiheet, rintasyövän alatyypit sekä rinnan anatomisen rakenteen.

Rintasyöpä voidaan jakaa sen histologisen tyyppin mukaan lobulaariseen eli rauhasperäiseen syöpään tai duktaaliseen eli tiehytperäiseen syöpään. Lisäksi se voidaan jakaa myös neljään alatyypiin: luminaaliset A- ja B-syövät, HER2 ja kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. Nämä alatyypit kehittyvät ja reagoivat hoitoihin erilaisilla tavoilla. Rintasyövän kehittyminen saa yleensä alkunsa siitä, että solulle tärkeät singalointireitit häiriintyvät, minkä seurauksena kehittyy syöpä. Rintasyövän kehitys voidaan jakaa useisiin vaiheisiin, joita käsitellään tarkemmin myöhemmissä kappaleissa. Kullekin vaiheelle on omanlaiset biologiset piirteensä ja hoitostrategiansa.

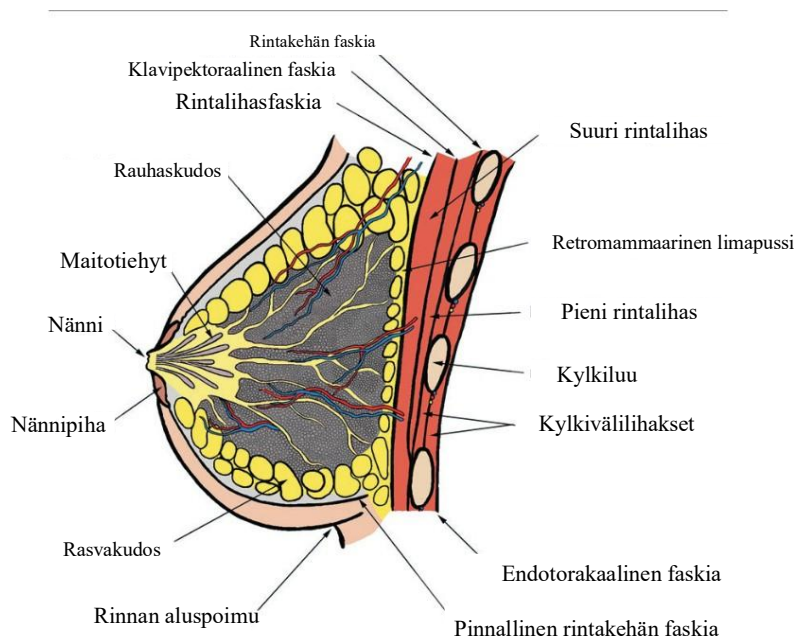
Hormonaalisten tekijöiden on todettu lisäävän riskiä sairastua rintasyöpään. Tärkeitä hormonaalisia tekijöitä ovat esimerkiksi estrogeeni ja progesteroni, jotka osallistuvat muun muassa rintarauhasen kasvun säätelyyn ja solujen proliferaatioon eli solujen määrän lisääntymiseen. Näillä hormoneilla voi kuitenkin olla myös rintasyövän riskiä lisäävä vaikutus, sillä pitkäaikainen altistuminen näille hormoneille voi lisätä solujen virheellistä jakautumista ja näin myös riskiä sairastua rintasyöpään. Monet naiset käyttävät myös hormonaalista ehkäisyä ja hormonikorvaushoitoa vaihdevuosien oireiden hillitsemiseen, joten olisi tärkeää tulevaisuudessa tutkia tarkemmin näiden tekijöiden vaikutusta riskiin sairastua rintasyöpään.

2 RINTASYÖPÄ

2.1 Rintarauhaskudoksen rakenne

Ihmisellä rintarauhasen kehitys on progressiivinen tapahtumasarja, joka käynnistyy jo sikiövaiheessa, jolloin muodostuvat mitorauhasjuovat (Feng ym., 2018; Hassiotou & Geddes, 2013). Mitorauhasjuovien kehitys jatkuu vain vähän imeväisiässä, kun taas kehitys kiihtyy voimakkaasti naisilla murrosiässä. Naisilla rintojen kehitys huipentuu raskauden ja imetyksen aikana, jolloin rintarauhaset uudistuvat ja kypsyvät toimiviksi mitorauhasiksi (Hassiotou & Geddes, 2013). Rintojen koko ja muoto muuttuvat paljonkin murrosiän, raskauden ja imetyksen aikana, jolloin rinnat reagoivat erilaisille steroidihormonien ja kasvutekijöiden vaikutuksille (Feng ym., 2018).

Rinta sijaitsee ihmisellä rintakehän seinämässä toisen ja kuudennen kylkivälin tasolla. Se peittää rintakehän seinämän ison rintalihaksen ja etummaisen sahalihaksen. Rinnan keskellä on nänni, johon avautuvat maitotiehyiden aukot. Nännin ympärillä on nännipiha, jossa on runsaasti apokriinisiä rauhasia, jotka erittävät suojaavia ja kosteuttavia aineita. Rinta muodostuu side- ja rasvakudoksesta, joiden sisällä sijaitsee mitorauhanen. Mitorauhanen koostuu noin 15–20 lohkokosta, jotka ovat järjestyneet säteittäisesti. Jokaiseen lohkoon liittyy oma maitotiehye, joka kulkeutuu nänniin asti. Rauhaskudosta tukee sidekudosrakenne nimeltään Cooperin ligamentit, jotka läpäisevät rauhasen suuresta rintalihaksesta ja antavat näin tukea kudokselle. Posteriorisesti mitorauhanen ulottuu pinnallisen rintakehän faskian eli peitinkalvon takaiseen kerrokseen. Tämän faskian ja ison rintalihaksen välissä olevaa tilaa kutsutaan retromammaariseksi bursaksi. Rintaa tukee sen alla oleva nivelside, joka varmistaa muutosten ja ikääntymisen aikana rinnan kiinteän asennon (Kaidar-Person ym., 2022).



Kuva 1. Kuvassa näkyy rinnan anatomia. Kuva on muokattu ja käännetty suomeksi lähteestä (Kaidar-Person ym., 2022).

2.2 Rintasyövän synty ja kehitysvaiheet

Rintasyöpä saa yleensä alkunsa yhden solun geneettisistä ja/tai epigeneettisistä muutoksista (Polyak, 2007). Tällöin solujen lisääntymiselle ja erilaistumiselle tärkeät signaalintireitit häiriintyvät, minkä seurauksena kehittyy syöpä. Rintasyövässä signaalintireitit häiriintyvät yleensä liian aktiivisten hormoni- ja kasvutekijäreseptorien tai geneettisten muutosten seurauksena. Kehossa erilaistumista ja homeostaasia säätelevät erilaiset signaalintireitit, kuten Wnt, Notch- ja Hedgehog-signaalintireitit. Nämä reitit voivat yhdessä vaikuttaa rintasyövän kehitykseen. Esimerkiksi on todisteita siitä, että Wnt- ja Notch-reitit voivat olla vuorovaikutuksessa ja toimia yhdessä rintasyövän puhkeamisen aikana. Notch-signaali säätelee solujen uusiutumista ja Wnt-signaali ohjaa solujen jakautumista sekä erilaistumista. Hedgehog-signaalintireitti sen sijaan ei ole niin merkittävä rintasyövän

puhkeamisessa kuin Wnt- ja Notch-reitit, mutta se vaikuttaa rintasyövän etenemiseen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen (Sørli & Clarke, 2025).

Ihmisen rintasyöpä voi alkaa tasaisena epiteelipoikkeavuutena (engl. Flat epithelial atypia, FEA), joka voi edetä epätyypilliseksi duktaaliseksi hyperplasiaksi eli maitotiehyiden solujen liikakasvuksi (engl. Atypical ductal hyperplasia, ADH) (Bombonati & Sgroi, 2011).

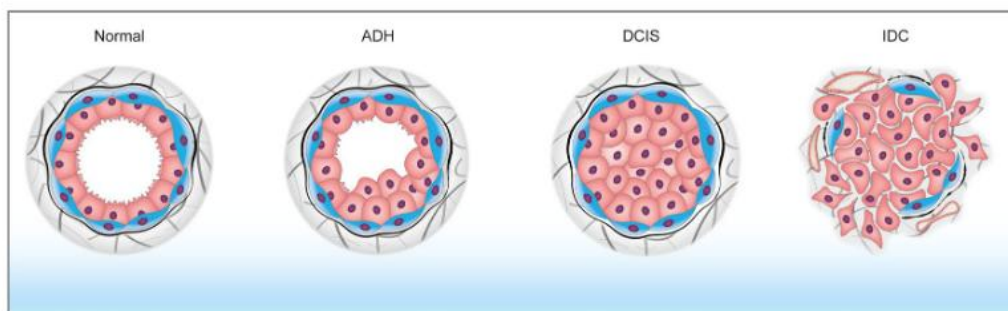
Maitotiehyissä solut ovat tavallisesti järjestäytyneet kahteen kerrokseen, mutta ADH:ssa solut ovat epäjärjestyneet moneen eri kerrokseen. ADH ei vielä tarkoita sitä, että olisi kehittynyt rintasyöpä, mutta riski sairastua siihen on kuitenkin suurempi (Cleveland Clinic, 2023).

Yleensä ADH havaitaan neulakoepaloista mammografian yhteydessä, ja havainnon tiedetään lisäävän riskiä sairastua rintasyöpään noin viisinkertaiseksi (Al-Shami ym., 2023). ADH:hon voi liittyä hyvänlaatuisten solujen lisääntymistä, mutta jos soluissa havaitaan suuria tumia, joissa on selkeästi näkyvät tumajyväset ja paljon tapahtuvia mitooseja, diagnoosiksi annetaan yleensä korkea-asteinen duktaalinen in situ -karsinooma (engl. Ductal carcinoma in situ, DCIS; (Cleveland Clinic, 2023; Tomlinson-Hansen ym., 2025), jossa syöpäsolut rajoittuvat maitotiehyisiin (Bombonati & Sgroi, 2011).

DCIS on invasiivisen syövän esiaste, mutta vain yhdellä kuudesta potilaasta tauti etenee invasiiviseksi duktaaliseksi karsinoomaksi (engl. Invasive ductal carcinoma, IDC). DCIS:ssä epiteelisolut lisääntyvät maitotiehyissä, mutta eivät pysty leviämään muualle kehoon tai imusolmukkeisiin ehjän tyvikalvon ansiosta (Sørli & Clarke, 2025). DCIS:n hoitokeinona käytetään kirurgista leikkausta sekä säde- tai endokriinista hoitoa potilailla, joilla on estrogeenireseptoriposiitivinen alatyypin (ER). Tavoitteena on siis estää syövän kehittyminen invasiiviseksi rintasyöväksi (Sørli & Clarke, 2025). DCIS voi kuitenkin kehittyä invasiiviseksi duktaaliseksi karsinoomaksi, jossa syöpäsolut voivat levitä rintatiehyistä rintakudokseen, josta ne voivat päästä leviämään muualle kehoon ja imusolmukkeisiin (Bombonati & Sgroi, 2011; Cleveland Clinic, 2024).

Invasiivinen duktaalinen karsinooma edustaa noin 80 % kaikista rintasyövästä, ja se todetaan yleensä yli 55-vuotiailla naisilla (Cleveland Clinic, 2024; Feng ym., 2018). IDC kehittyy soluista, jotka ovat maitotiehyiden ympärillä, ja se voi pahimmassa tapauksessa levitä rintakudokseen ja sieltä muualle kehoon. IDC luokitellaan hormonireseptorien perusteella erilaisiin tyyppeihin, joita ovat kolmoisnegatiivinen, HER2-positiivinen, ER-positiivinen ja PR-positiivinen rintasyöpä. IDC:ssä hoitokeinona käytetään myös kirurgista leikkausta,

sädehoitoa ja kemoterapiaa (Cleveland Clinic, 2024). Toiseksi yleisin rintasyövän tyyppi on invasiivinen lobulaarinen karsinooma (engl. Invasive lobular carcinoma, ILC), joka on yleisempi yli 60-vuotiailla naisilla. Toisin kuin invasiivisessa duktaalisisä karsinoomassa ILC:ssä syöpäsolut kasvavat tyypillisesti yksittäin, jonossa tai levyinä. Lisäksi ILC:hen liittyy molekkulaarisia ja geneettisiä muutoksia, jotka poikkeavat duktaalisisestä karsinoomasta (Feng ym., 2018).



Kuva 2. Rintasyövän kehityksen vaiheet. Kuvassa näkyy vasemmalla normaali rintatiehyt, joka koostuu sisemmästä epiteelikerroksesta, jota ympäröi myoepiteelisolukerros, joka on yhteydessä tyvikalvoon. Kuvasta pystyy huomaamaan rintasyövän kehityksen muutokset (Sørli & Clarke, 2025).

2.3 Rintasyövän molekkulaarinen tausta ja alatyypit

Rintasyöpä on monimuotoinen sairaus, joka voidaan luokitella histologisen tyyppin mukaan. Tavallisimpia tyyppejä ovat duktaalinen ja lobulaarinen rintasyöpä (Feng ym., 2018; Vehmanen, 2024). Duktaaliset rintasyövät ovat tiehytperäisiä ja ne kattavat noin 70 % rintasyövistä. Lobulaariset rintasyövät ovat sen sijaan rauhasperäisiä ja ne ovat toiseksi yleisin rintasyöpätyyppi (Rintasyöpä.fi, 2025). Rintasyöpä voidaan myös jakaa erilaisiin alatyyppeihin, jotka reagoivat eri lailla hoitoihin sekä kehittyvät eri tavalla (Feng ym., 2018).

Yleisin rintasyövän alatyypit naisilla on hormonireseptoriposiitiivinen (HR+) rintasyöpä, jonka osuus rintasyöpätapauksista on noin 80 % (Grammoustianou ym., 2024).

Hormonireseptoriposiitiivinen rintasyöpä voidaan jakaa luminaalisiin A- ja B-syöpiin, joissa syöpäsolut muistuttavat rintarauhastiehyiden sisäpinnan soluja (Vehmanen, 2024). Näissä syövässä syöpäsolujen jakautumista nopeuttavat estrogeeni ja/tai progesteroni (Europadonna,

2019). Luminaalinen A-syöpä on yksi yleisimmistä rintasyövän alatyypeistä, jonka osuus kaikista tapauksista on noin 50–60 % (Eroles ym., 2012). Luminaalinen A-syöpä voi olla estrogeenireseptori (ER) ja/tai progesteronireseptori positiivinen (PR), mutta HER2-negatiivinen (Feng ym., 2018). HER2 on ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2, joka säätelee solujen kasvua ja jakautumista. Luminaalista A-syöpää harvinaisempi syövän alatyyppejä on luminaalinen B-syöpä, joka kattaa noin alle 20 % kaikista tapauksista. Se voi olla ER- ja/tai PR-positiivinen, HER2-negatiivinen tai HER2-positiivinen. Luminaalinen A- ja B-syöpä eroavat toisistaan siten, että luminaalisessa A-syövässä Ki-67-proteiinipitoisuus on pienempi kuin luminaalisessa B-syövässä. Luminaaliset A-syövät kehittyvät siis hitaammin pienemmän Ki-67-pitoisuuden takia, ja niiden ennuste on myös parempi verrattuna luminaalisiin B-syöpiin, joissa kasvainsolut jakautuvat nopeammin ja ennuste on huonompi (Feng ym., 2018; Xiong ym., 2025).

HER2-positiivinen rintasyöpä kattaa noin 10–15 % kaikista rintasyöpätapauksista ja sen ennuste on yleensä huonompi. HER2-positiivisessa rintasyövässä syöpäsolujen pinnalla on enemmän HER2-reseptoreita ja HER2-geeni on monistunut. Vaikka HER2-positiiviset rintasyövät ovat aggressiivisempia kuin hormonireseptoripositiviset syövät, niitä voidaan kuitenkin hoitaa täsmähoidoilla, jotka kohdistuvat HER2-proteiineihin (Feng ym., 2018). HER2-proteiineihin kohdistuvat hoidot ovatkin parantaneet ennustetta merkittävästi ja nykyään HER2-positiivinen rintasyöpä on yksi parhaiten parannettavista olevista syövän alatyypeistä (Sørlie & Clarke, 2025).

Kolmoisnegatiiviselle rintasyöväälle ominaista on PR-, ER-, ja HER2-negatiivisuus ja se kattaa noin 15–20 % syöpätapauksista. Se on yleinen alle 40-vuotiailla naisilla, joilla on BRCA1-geenin mutaatio (Feng ym., 2018). BRCA1-geenillä on tärkeä rooli DNA:n korjauksessa ja sen mutaatio suosii syöpäkasvaimen kasvua (Eroles ym., 2012). Kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään eivät tehoa samanlaiset hoidot kuin muihin rintasyövän alatyyppeihin. Yleensä hoitokeinona käytetään leikkauksen lisäksi kemoterapiaa sekä PARP-estäjiä potilaille, joilla on BRCA1-mutaatio (Feng ym., 2018).

Taulukko 1. Rintasyövän alatyyppeiden molekyylliset tunnusmerkit ja yleisyydet. Yleisin alatyyppejä on luminaalinen A-syöpä. Toiseksi yleisimpiä ovat luminaalinen B-syöpä ja sen jälkeen HER2 ja kolmoisnegatiivinen syöpä. Taulukko on muokattu ja suomennettu Feng ym. (2018) mukaan.

Alatyyppi	Molekyylinen tunnusmerkki	Yleisyys
Luminaalinen A	ER+, PR±, HER2-	70 %
Luminaalinen B	ER+, PR±, HER2±	10—20 %
HER2	ER-, PR-, HER2+	5—15 %
Kolmoisnegatiivinen	ER-, PR-, HER2-	15—20 %

3 NAISTEN HORMONITOIMINTA JA RINTAKUDOKSEN HORMONAALINEN SÄÄTELY

3.1 Naishormonit

Naisten tärkeimpiä sukupuolihormoneja ovat estrogeeni, jota tuotetaan pääasiassa munasarjoissa, ja progesteroni, jota erittyy munasarjojen keltarauhasesta.

Sukupuolihormoneilla ja niiden reseptoreilla on suuri vaikutus biologisten toimintojen säätelyssä sekä sukupuolielinten kehityksessä. Ne vaikuttavat myös rintasyövän kehittymiseen ja etenemiseen. (Li ym., 2022). Sukupuolihormonit vaikuttavat sukupuolihormonireseptorien (SR) kautta, jotka kuuluvat steroidireseptorien perheeseen ja toimivat ligandista riippuvaisina transkriptiotekijöinä (P.-H. Wang, 2005).

Estrogeeni on tärkeä hormoni, joka säätelee yhdessä progesteronin kanssa naisen kuukautiskiertoa. Sitä erittyy munasarjoista LH:n ja FSH:n sääteleminä ja se osallistuu munasolun irtoamiseen munasarjasta sekä paksuntaa kohdun limakalvoa mahdollista raskautta varten (Cleveland Clinic, 2022a). Näiden lisäksi estrogeenillä on erittäin iso/tärkeä tms. rooli rintarauhasen kehityksessä (Sørli & Clarke, 2025). Estrogeeni voi vaikuttaa myös rintasyövän kehitykseen, sillä se edistää rintasyöpäsolujen proliferaatiota sekä taudin etenemistä. Lisäksi estrogeenireseptorin (ER) signalointireitin on todettu edistävän solujen epätasaisista proliferaatio- ja apoptoosinopeutta (Hilton ym., 2018).

Progesteroni on naisen kuukautiskiertoon, raskauteen ja alkion kehitykseen osallistuva steroidihormoni (Li ym., 2022). Progesteronia erittyy keltarauhasesta, joka muodostuu ovulaation jälkeen munarakkulasta. Sen tärkeimpänä tehtävänä on valmistella kohdun limakalvo mahdollisen hedelmöittyneen munasolun kiinnittymistä varten. Jos hedelmöitystä ei tapahdu, keltarauhanen surkastuu pois ja progesteronin tasot laskevat (Cleveland Clinic, 2022b). Progesteronilla on myös erittäin tärkeä rooli raskauden aikana alveolien erilaistumisessa sekä rintarauhasen kehityksessä (Li ym., 2022). Vaikka progesteronilla on tärkeä tehtävä naisen kehossa, se on myös merkittävässä roolissa rintasyövän kehityksessä sekä sen etenemisessä (Grimm ym., 2016).

3.2 Rintarauhaskudoksen hormonaalinen säätely

Rintarauhasen kehitys naisilla voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: sikiöaikainen vaihe, puberteettivaihe sekä raskauden- ja imetyksen vaihe (Sørлие & Clarke, 2025). Sikiöaikaisessa vaiheessa sekä naisilla että miehillä kehittyy maitorauhasen tiehyiden muodostama verkosto, joka pysyy lepotilassa murrosikään saakka. Naisilla tämä verkosto kuitenkin jatkaa kehitystään murrosiässä ja laajenee hormonisignaalien vaikutuksesta. Tämän seurauksena rauhaskudos ja sen ympärillä oleva tukikudos alkavat kasvaa. Rintarauhasen kehitys jatkuu vielä raskauden ja imetyksen aikana, jolloin hormonit aktivoivat tiehytverkoston haarautumisen laajenemisen sekä maidonerityksen käynnistymisen (Sørлие & Clarke, 2025). Näihin vaiheisiin vaikuttavat merkittävästi lisääntymis- ja aineenvaihduntahormonit (Hannan ym., 2023). Tärkeitä hormoneja ovat aivolisäkkeen tuottamat follikkeleita stimuloivat (FSH) ja luteinisoivat hormonit (LH), jotka vaikuttavat estrogeenin ja progesteronin eritykseen munasarjoissa (Sørлие & Clarke, 2025).

Murrosiässä estrogeenin ja kasvuhormonin (GH) äkillinen nousu saa aikaiseksi rintarauhasen kehityksen. Estrogeeni ja kasvuhormoni indusoivat rintarauhasen kehitystä, jolloin tiehyet pidentyvät ja haarautuvat. Näiden lisäksi muodostuu myös tiehyiden päätesilmukoita (engl. Terminal end buds, TEBs), jotka sisältävät rintarauhasen kantasoluja. Nämä solut ovat erittäin tärkeitä rintarauhasen morfogeneesissä. Ne ohjaavat estrogeenin ja progesteronin säätelemänä tiehyiden pidentymistä sekä niiden tunkeutumista ympärillä olevaan rasvakudokseen (Sørлие & Clarke, 2025). TEBs:ien vieressä on stroomasoluja, jotka ilmentävät estrogeenireseptoreita sekä GH-reseptoreita. Nämä stroomasolut ovat yhteydessä parakriinisten tekijöiden avulla tyvisoluihin. Strooma- ja tyvisolujen vuorovaikutusta on tutkittu esimerkiksi murrosikäisillä hiirillä, joilla stroomasolujen GLI2-transkriptiotekijä toimii strooma- ja tyvisolujen välillä. GLI2 tukee parakriinisten tekijöiden tuotantoa, jotka edistävät rintarauhasen epiteelisolujen (MEC-solut) lisääntymistä ja ovat vuorovaikutuksessa rintarauhasen kantasolujen kanssa. Aikuisilla hiirillä on myös todettu, että rintarauhasen lateraalinen haarautuminen tapahtuu estrogeenin ja progesteronin säätelemänä (Hannan ym., 2023).

Raskausvaiheessa hormonit aktivoivat tiehytepiteelisolujen lisääntymisen sekä tiehyiden haarautumisen (Sørli & Clarke, 2025). Ensimmäiseksi rintarauhasen epiteelisolut lisääntyvät. Tämän seurauksena muodostuu alveolien esiasteita, jotka ovat rinnan maidontuotantoyksiköitä (Sørli & Clarke, 2025). Nämä erilaistuvat raskauden aikana ja loppua kohden alkavat valmistaa ja erittää maitoa (Hannan ym., 2023). Tämän prosessin jälkeen kehittyvät imetyksen tukemiseen tarvittavat rakenteet, jotka muistuttavat rakenteeltaan viinirypäleterttua (Sørli & Clarke, 2025). Synnytyksen jälkeen progesteronitasot laskevat, minkä seurauksena käynnistyy sekreetioaktivaatio eli maidoneritysvaihe.

Sekretioaktivaatiovaiheessa ihmisellä on korkeat prolaktiinipitoisuudet. Prolaktiini on tärkeä hormoni, joka stimuloi imetyksen alkaessa rintarauhasen tiiviiden liitosten sulkeutumista sekä maidontuotantoon osallistuvien geenien transkriptiota MEC -soluissa (Hannan ym., 2023).

Edellä mainittuihin rintarauhasen kehityksen vaiheisiin osallistuvat lukuisat hormonit, joista kukin vaikuttaa rintarauhasen kehitykseen, rakenteeseen ja toimintaan omalla tavallaan. Esimerkiksi estrogeeni vaikuttaa rintarauhasen tiehytmorfogeneesiin $ER\alpha$ -reseptoreiden kautta, jotka sijaitsevat osassa MEC-soluissa. MEC-soluissa esiintyy myös progesteroni- ja prolaktiinireseptoreja, joiden ilmentymistä $ER\alpha$:n aktivaatio lisää. Progesteroni vaikuttaa sen isoformien eli PR-A:n ja PR-B:n kautta. Jyrsijöillä on tutkittu, että PR-B:ta esiintyy raskauden alkuvaiheessa rintarauhasen lohkoepiteelissä enemmän kuin PR-A:ta. Tämä välittää progesteronin vaikutuksia MEC-soluissa, jonka seurauksena ilmentyy enemmän RANKL:ta. RANKL on parakriininen tekijä, joka mahdollistaa alveolien muodostumista sekä tiehyiden haarautumista. Rintarauhasen toimintaan, kuten spesifisten geenien ilmentymiseen, vaikuttaa prolaktiini, joka sitoutuu MEC-solujen kalvolla oleviin prolaktiinireseptoreihin (PLRL-reseptorit). Sitoutumisen jälkeen käynnistyy tapahtumaketju, jonka seurauksena rintarauhasen spesifiset geenit ilmentyvät ja näin edistävät lipidien, proteiinien ja laktoosin tuotantoa (Hannan ym., 2023). Rintarauhasudoksen kehitys on siis monimutkainen tapahtumasarja, joka naisilla muuttuu paljonkin elämän aikana. Siihen osallistuvat useat eri hormonit, jotka saavat aikaan uudenlaisia toimintoja ja rakenteita rinnassa.

3.3 *Hormonireseptorien rakenne ja toiminta*

3.3.1 Estrogeenireseptorin rakenne ja toiminta

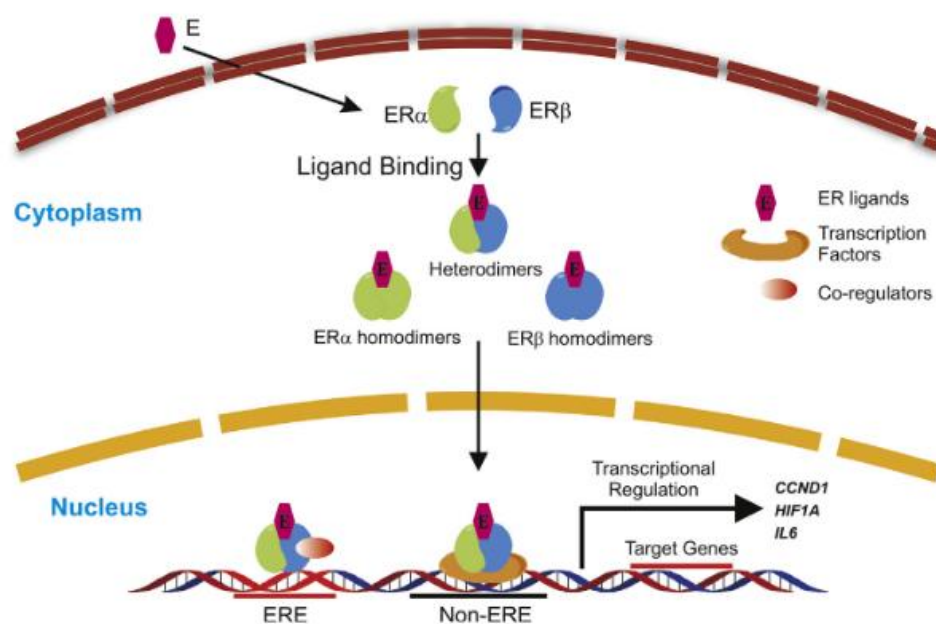
Estrogeenireseptorit (ER) muodostuvat solukalvon estrogeenireseptoreista, jotka ovat G-proteiinikytkettyjä reseptoreita, sekä tumahormonireseptoreista (ER α , ER β). ER α ja ER β toimivat transkriptiotekijöinä, jotka aktivoivat tai estävät ligandin sitoutumisen jälkeen kohdegeeniensä ilmentymistä (Feng ym., 2018). ER α säätelee solusyklien proliferaatiota ja apoptoosin geenejä. Näiden lisäksi se voi aktivoida sellaisia geenejä, jotka voivat edistää syövän kehitystä ja näin lisätä syöpäsolujen proliferaatiota. ER α muuttuu aktiiviseen muotoon, kun estrogeeni sitoutuu siihen ja saa aikaan ER α :ssa konformaatiomuutoksen. Tämän jälkeen ER α siirtyy tumaan, jossa se ligandien aktivoimana sitoutuu estrogeeniresponsiivisiin elementteihin (ERE), jotka sijaitsevat kohdegeenien promoottoreissa. Näiden kohdegeenien aktivoituminen voi säädellä muun muassa GATA3- ja FOXA1 -geenien ilmentymistä, jotka ovat rintasyövän alkamiseen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen osallistuvia geenejä (J. Wang ym., 2024). ER α voi myös olla vuorovaikutuksessa muiden transkriptiotekijöiden kanssa ja säädellä geenejä, joiden promoottoreissa ei esiinny estrogeeniresponsiivisia elementtejä. Tällainen säätely vaikuttaa solujen kasvuun ja erilaistumiseen osallistuvien geenien transkriptioihin. Kaiken kaikkiaan ER α :n ilmentymisellä, aktiivisuudella sekä kohdegeenien säätelyiden häiriöillä on merkittäviä vaikutuksia, esimerkiksi luminaalisten rintasyöpien kehittämisessä (Clusan ym., 2023).

ER β on rakenteeltaan samanlainen kuin ER α ja sitä ilmentyy ER α :n tapaan myös monissa lisääntymiselimissä, kuten kohdussa, kiveksissä, munasarjoissa sekä rintarauhasen epiteelisoluissa. ER β on vuorovaikutuksessa joidenkin ER α :n transkriptiotekijöiden kanssa ja jakaa myös samankaltaisia ligandeja, kuten estrogeenit tämän kanssa. ER β :n aktivaatio estää yleensä proliferaation tai käynnistää apoptoosin, mutta nämä seuraukset riippuvat kudoksesta, solukontekstista ja transkriptiokoaktivaattoreista. Joissakin tutkimuksissa on viitattu, että ER β :n ilmentyminen rintasyöpäsoluissa on yleensä yhteydessä suotuisaan ennusteeseen, mutta jotkut tutkimukset sen sijaan viittaavat päinvastaiseen tulokseen (Clusan ym., 2023).

Estrogeenireseptorit voivat vaikuttaa solutoimintoihin myös ei-genomisten signaalintireittien kautta, vaikka ne pääasiassa toimivat säätelemällä geenien ilmentymistä genomisten mekanismien avulla. Vaikka estrogeenireseptori ei ole solukalvoa läpäisevä reseptori, se voi silti kiinnittyä solukalvon pintaan. Esimerkiksi hiirillä maitorauhasen epiteelissä on solukalvoon sitoutuneita estrogeenireseptoreita, jotka ovat samoja kuin tumassa toimivat estrogeenireseptorit. Nämä ovat välttämättömiä solujen väliselle viestinnälle. Solukalvoon sitoutuneet estrogeenireseptorit mahdollistavat nopeat ja ei-genomiset vaikutukset signaalintivälittäjien kanssa. Rintasolusyöpälinjoilla on myös tutkittu, että kasvutekijäreseptorit ja sytoplasmassa olevat kinaasit voivat käynnistää ER:n ligandista riippumattoman aktivaation. Tällaiset ei-genomiset mekanismit voivat tarjota lisää reittejä ER-signaloinnille sekä ne voivat myös osallistua rintasyöpäsolujen käyttäytymisen säätelyyn (Sørlie & Clarke, 2025).

Estrogeenireseptori koostuu kuudesta homologisesti alueesta, jotka ovat nimetty kirjaimilla A–F. Näillä alueilla on kullakin omat toiminnalliset ominaisuutensa, joilla ne vaikuttavat reseptorin toimintaan. N-terminaalissa sijaitsevat A- ja B-alueet, jotka sisältävät AF-1:en, joka osallistuu transkription aktivointiin kohdegeneissä. C-alueen tehtävänä on osallistua reseptorien dimeerien muodostumiseen sekä mahdollistaa sitoutuminen estrogeeniresponsiivisiin elementteihin. Reseptorin siirtymiseen tumaan mahdollistaa D-alue, joka myös edesauttaa AF-1- ja AF-2-alueiden yhteistyötä. Viimeisimpinä alueina ovat E- ja F-alueet, joista E-alue toimii ligandin sitoutumiskohtana ja F-alue toimii transkriptionaalisen aktiivisuuden säätelijänä (Miziak ym., 2023).

ER α - ja ER β -transkriptiotekijöiden päätehtävä on siis säädellä tumassa transkriptiota. Ne muodostavat homo- tai heterodimeerejä ligandin sitouduttua niihin ja siirtyvät sen jälkeen tumaan. Ne sitoutuvat ERE-alueeseen ja kutsuvat avukseen muita proteiineja, jotta transkriptiota saadaan säädelyä. Ne voivat myös säädellä kohdegeenien ilmentymistä vuorovaikutuksessa muiden transkriptiotekijöiden kanssa (Feng ym., 2018).



Kuva 3. Estrogeenireseptorin signalointireitti. Transkriptiotekijät ER α ja ER β sitoutuvat ligandiin ja muodostavat homo- tai heterodimeerejä. Ne siirtyvät tumaan säätelemään transkriptiota ja sitoutuvat ERE-alueisiin. Vaihtoehtoisesti ne voivat vaikuttaa solutoimintoihin myös ei-genomisten signalointireittien kautta (Feng ym., 2018).

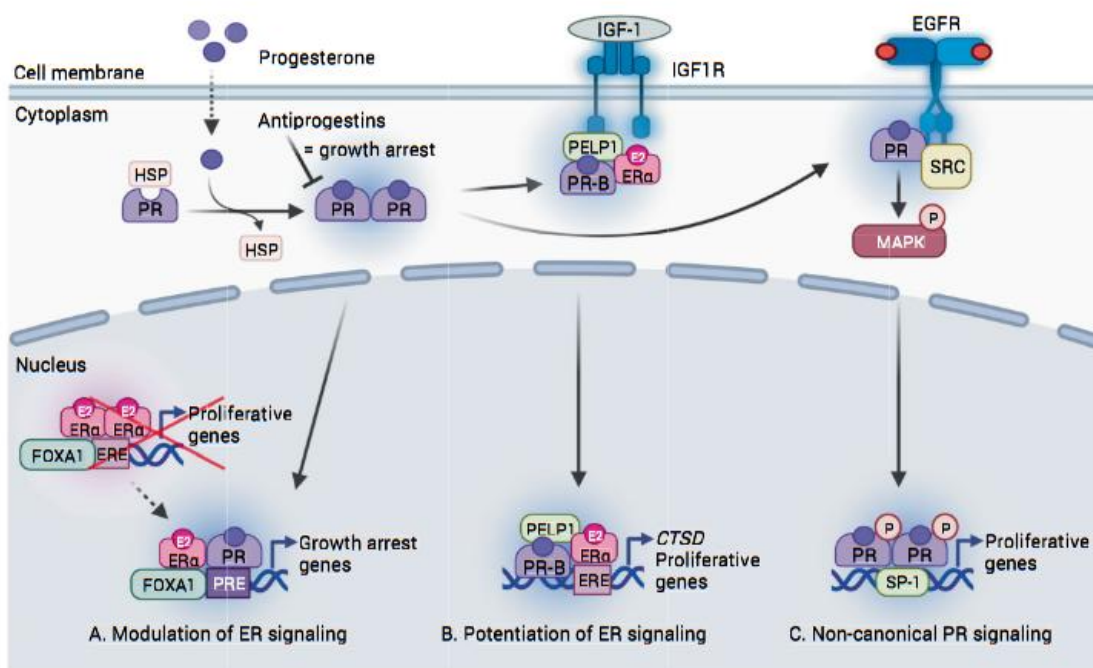
3.3.2 Progesteronireseptorin rakenne ja toiminta

Progesteronireseptori (PR) esiintyy suurimmaksi osaksi naisten lisääntymiskudoksissa sekä keskushermostossa, ja se kuuluu ligandiriippuvaisten transkriptiotekijöiden ydin- ja steroidihormonireseptoriperheeseen (SHR). Progesteronireseptorin ilmentymistä säätelee estrogeeni, jota tarvitaan myös PR:n synteesiin normaaleissa- ja syöpäsoluissa. PR:ään sitoutuu progesteroni, minkä jälkeen se säätelee geeniverkkojen ilmentymistä ja näin ohjaa kohdekudosten kehitystä, erilaistumista ja proliferaatiota. Näiden lisäksi PR vaikuttaa myös endokriinisten syöpien patologiisiin tapahtumasarjoihin. (Grimm ym., 2016)

Progesteronireseptorilla (PR) on kaksi isoformia; PR-A ja PR-B, jotka vastaavat suurimmaksi osaksi progesteronin fysiologisista toiminnoista ihmisellä (Azeez ym., 2021). Sekä PR-A että PR-B ovat rakenteeltaan samanlaisia, mutta ne säätelevät erilaisia kohdegeenejä vasteena progesteronille (Azeez ym., 2021). PR-A pystyy estämään PR-B:n ja muiden steroidihormonireseptorien toimintaa, mutta se ei pysty itse aktivoimaan geenejä. Sen sijaan

PR-B toimii progesteroniriippuvaisen transkription välittäjänä eli se välittää suurimman osan progesteronin vaikutuksista soluissa (Sørli & Clarke, 2025). Sekä PR-A että PR-B esiintyvät samansuuruisina määrinä normaalissa rinnassa, mutta niiden määrien on havaittu kasvavan epätyypillisissä leesioissa. Esimerkiksi PR-A:n liiallinen ilmentyminen on yleensä tyypillinen duktaalissa karsinoomassa sekä invasiivisissä rintasyövissä. Lisäksi PR-A:n ja PR-B:n välinen suhde voi vaikuttaa esimerkiksi rintasyövän hoitotulokseen. Tutkimuksissa on todettu, että korkea PR-A/PR-B-suhde liittyy huonompaan ennusteeseen, kun taas joissakin tutkimuksissa on havaittu päinvastaisia vaikutuksia (Li ym., 2022).

Progesteronireseptori koostuu C-terminaalista ligandinsitoutumisalueesta (LBD), DNA-sitoutumisalueesta (DBD) ja N-terminaalista alueesta (NTD). Progesteronireseptorilla on kaksi transkriptionaalista aktivaatioaluetta; AF1 ja AF2, jotka tarjoavat sitoutumispaikan säätelyproteiineille. PR saavuttaa tehokkaan transkriptionaalisen säätelyn erilaisten koaktivaattorien kanssa, jotka sitoutuvat siihen. Tämän jälkeen kompleksi sitoutuu PR:n progesteronivaste-elementtiin (PRE), josta seuraa kohdegeenin transkriptio (Li ym., 2022).



Kuva 4. Progesteronireseptorin signalointireitti. A) PR-A estää estrogeenin toimintaa sitoutumalla ER:ään. B) PR-B muodostaa kompleksin IGF1R-kasvutekijän kanssa ja aktivoi proliferaatioon liittyviä geenejä. C) Progesteronireseptori toimii tukirakenteena solunsisäisille komponenteille. Se sitoutuu EGFR:ään sekä SRC-kinaasiin ja aktivoi MAPK-signalointireitin. Tämä johtaa solujen proliferaatiota säätelevien geenien aktivoitumiseen (Sørli & Clarke, 2025).

4 HORMONAALISTEN TEKIJÖIDEN VAIKUTUS RINTASYÖPÄÄN

4.1 Estrogeenin vaikutus rintasyöpään

Estrogeeni on tärkeä hormoni, joka osallistuu esimerkiksi rintarauhasen kehitykseen sekä solujen proliferaatioon ja apoptoosiin (Sørli & Clarke, 2025; J. Wang ym., 2024).

Estrogeenilla on kuitenkin merkittävä rooli rintasyövän kehityksessä ja sen reseptoreilla on suuri vaikutus ER-positiivisen rintasyövän kehityksessä ja etenemisessä. Yleensä ennuste on parempi kasvaimilla, jotka ovat ER-positiivisia verrattuna kasvaimiin, jotka eivät ilmennä ER α :ta ja edustavat yleensä aggressiivisempaa fenotyyppiä (Miziak ym., 2023). Estrogeeniä käytetään myös hormonikorvaushoidoissa (HRT), mutta on osoitettu, että pelkkä estrogeenihoito on lähes merkityksetön rintasyövän kehityksessä verrattuna estrogeeni-progesteroni-hoitoon, jolla on todettu olevan vaikutusta rintasyövän kehitykseen (Kim & Munster, 2025). Estrogeeni-progesteroni-hoitoa käytetään myös vaihdevuosien oireiden hoitamiseen. Siinä estrogeenin lisäksi käytetään progesteronia estämään kohdun limakalvon liikakasvua (Tiitinen, 2025). Estrogeenit voivat vaikuttaa rintasyövän kehitykseen reseptorista riippumattomien tai riippuvaisten mekanismien kautta (Yue ym., 2013).

Reseptorista riippuvaiseksi mekanismiksi eli geneettiseksi toiminnaksi kutsutaan tapahtumaa, jossa ER α muuttuu aktiiviseen muotoon ja siirtyy tumaan. Tällä ER α :n aktivaatiolla voi myös rintasyövän kehitystä edistävä vaikutus. Se esimerkiksi mahdollistaa GATA3- ja FOXA1-geenin lisäksi sykliini D1:n, FOXM1:n ja GREB1:n ilmentymisen, mitkä lisäävät estrogeenin vaikutuksesta syöpäsolujen jakautumista sekä DNA-vaurioiden riskiä. Lisäksi useissa rintasyöväissä, kuten luminaalisissa rintasyöväissä, ER α :n aktiivisuudella ja sen kohdegeenien säätelyiden häiriöillä on todettu olevan merkittävä rooli taudin kehittymisessä. ER β :llä voi olla myös vaikutusta rintasyöpäsolujen proliferaatioon. Se voi olla vuorovaikutuksessa erilaisella affiniteetilla joidenkin ER α :n transkriptioaktivaattoreiden kanssa. Yleensä ER β :n aktivaatio johtaa apoptoosin käynnistymiseen sekä proliferaation estoon. ER β :n vaikutukset kuitenkin ovat kontekstista riippuvaisia eli missä kudoksessa tai solukontekstissa aktivaatio tapahtuu ja ilmentyykö ER α :ta samaan aikaan. Se voi myös vaikuttaa tiettyjen koaktivaattorien, kuten AIB1 sekä TIF-2 kanssa rintasyöpäsolujen proliferaation säätelyyn. Nämä koaktivaattorit korreloivat korkeaan ER β :n esiintymiseen

korkean asteen rintasyövässä eli ne saattavat ER β :n kautta lisätä solujen proliferaatiota rintasyöpäsoluissa, mutta tästä tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia (Clusan ym., 2023).

Estrogeeni voi myös vaikuttaa rintasyövän kehitykseen ei-genomisten signalointireittien kautta eli reseptorista riippumattomien mekanismien kautta (Sørli & Clarke, 2025; Yue ym., 2013). ER α voi olla kiinnittyneenä solukalvoon, jolloin se välittää ei-genomista toimintaa. Tällainen ER α :n ei-genominen toiminta aiheuttaa esimerkiksi Ras/MAPK- tai PI3K/AKT-reittien aktivoitumisen tai cAMP:n tuotannon. Kun estradioli (E2) sitoutuu ER α :han, tämä muodostaa useiden proteiinien kanssa kompleksin, mikä aktivoi esimerkiksi MAPK- ja AKT-reitit, jotka osallistuvat solujen proliferaatioon. ER α voi muodostaa solukalvolla kompleksin yhdistymällä caveoliini-1:n kanssa. Tämä aktivoi sykliini-D:tä ja lisää solujen proliferaatiota (Clusan ym., 2023; Dalton ym., 2023). Solujen jakautumiseen liittyvien geenien transkriptiota säätelee myös GPER eli 7-transmembraaninen G-proteiinikytkennäinen estrogeenireseptori (Clusan ym., 2023; Prossnitz & Barton, 2023). Estrogeeni voi aktivoida GPER-reseptoria, mikä aiheuttaa cAMP-pitoisuuksien kasvun ja solusisäisen kalsiumin vapautumisen. Tämän seurauksena aktivoituvat PI3K/AKT- ja Ras/MAPK-kaskadit, jotka vaikuttavat solun jakautumisen ja selviytymisen geeneihin (Clusan ym., 2023).

Hormoniposiitivissa syövässä käytetään hormonihoidoa, jonka tarkoituksena on estää rintasyövän uusiutumis- tai leviämiskä (Europadonna, 2019). Noin kaksi kolmasosaa rintasyöpäsolujen proliferaatioista johtuu estrogeenin aktivoimasta ER α :sta. Tällöin voidaan käyttää hormoniterapiaa, joka rajoittaa kasvaimessa estrogeenin saatavuutta tai estää ER α :ta. Käytetyin ja kliinisesti tutkituin lääke on tamoksifeeni, joka sitoutuu ER α :han ja estää syöpäsolujen kasvua. Tamoksifeenin lisäksi käytetään myös aromataasinestäjiä, kuten letrotsolia, anastrotsolia ja eksemestaania, jotka estävät aromataasi-entsyymiä. Aromataasi muuntaa androgeeneja estrogeeniksi ja sitä erittyy vaihdevuosien jälkeen. Toisin sanoen se saattaa osallistua estrogeenin tuotantoon ja kasvaimen etenemiseen (Clusan ym., 2023; Europadonna, 2019). Tiivistetysti voidaan todeta, että estrogeenilla voi olla yllättävän merkittävä rooli rintasyövän kehityksessä, mutta tietenkin kehitykseen voi liittyä monet muut tekijät, kuten geneettinen alttius, ympäristötekijät sekä elämäntavat.

4.2 Progesteronin vaikutus rintasyöpään

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että rintasyövän riski kasvaa, jos henkilö on altistunut suuremmalle määrälle progesteronia elämänsä aikana. Esimerkiksi hormonikorvaushoidoissa (HRT) sekä hormonaalisissa ehkäisyvalmisteissa käytettävän progesteronin arvellaan lisäävän riskiä sairastua rintasyöpään. Monet laajat tutkimukset, kuten Women's Health Initiative sekä Million Women's Study osoittavat myös, että hormonikorvaushoidoissa estrogeenin kanssa käytettävä progesteroni ovat yhteydessä rintasyövän kehittymiseen (Cenciarini & Proietti, 2019). Hypoteesina on käytetty sitä, että progesteroni stimuloi lisääntymisvuosien aikana solujen lisääntymistä, minkä seurauksena voi käynnistyä muita geneettisiä muutoksia ja näin kehittyä rintasyöpä (Grimm ym., 2016).

Progesteronin vaikutukset elimistössä ovat kontekstisidonnaisia. Se voi stimuloida tai estää solujen lisääntymistä tai edistää niiden erilaistumista. Esimerkiksi progesteroni stimuloi naisen rinnan tiehyiden sivuhaaroittumista ja raskauden lopussa se on merkittävässä roolissa alveolien erilaistumisessa. Progesteroni voi myös stimuloida maitorauhasen kantasoluja eli MaSC-soluja, mikä voi lisätä riskiä mutaatioille ja näin myös syövän laajentumiseen. Tästä on myös esitetty hypoteesi, jonka mukaan rintasyövän alkuvaiheessa progesteroni voi stimuloida maitorauhassolujen laajentumista, mikä johtaa solujen muuttumisen aggressiivisemmiksi syöpäsoluiksi (Grimm ym., 2016).

Rintasyövän etenemiseen vaikuttaa myös progesteronin isoformien PR-A:n sekä PR-B:n välinen suhde kehossa. Normaalisti näiden isoformien esiintyvyys kehossa on yhtä suuri, mutta niiden pitoisuuksien on huomattu muuttuvan ADH:ssa, DCIS:ssä sekä IDC:ssä (Azeez ym., 2021; Grimm ym., 2016). Tutkimuksissa on huomattu, että PR-A:n lisääntynyt määrä kehossa liittyy etäpesäkkeiden muodostumiseen, kun taas PR-B on yhdistetty voimakkaampaan proliferaatioon. Molemmat isoformit säätelevät suurin piirtein samoja geenejä, mutta PR-A:n on huomattu säätelevän useampia geenejä kuin PR-B:n rintasyöpäsolulinjoissa (Azeez ym., 2021). Progesteronin isoformien epätasapainoa on myös tutkittu transgeenisillä hiirillä, joiden rintarauhasissa PR-A on yliekspressoitunut. Tämän seurauksena hiirten rintarauhasissa kehittyi solujen liikakasvua sekä havaittiin tyvikalvon

rakenteiden häiriöitä, mutta ei kuitenkaan muodostunut rintarauhaskasvaimia (Grimm ym., 2016).

Progesteronireseptorin signaloinnissa on mukana alavirran efektoreita: sykliini D, WNT 4 ja RANKL, jotka voivat osallistua rintasyövän kehitykseen. RANKL-proteiinia koodaa geeni nimeltä TNFRSF11A, jonka transkriptioon vaikuttaa PR-A:n yliekspressio. Tällä mekanismilla voi olla vaikutusta solujen proliferaatioon sekä etäpesäkkeiden muodostumiseen. Normaalin rinnan soluissa progesteronilla on suora vaikutus PR-positiivisiin soluihin, kun taas PR-negatiivisissa soluissa progesteroni vaikuttaa RANKL:n välittämien parakriinisten mekanismien kautta. Tämä voi johtaa rintarauhasepiteelisolujen proliferaatioon. Jos tässä RANKL-signaloinnissa tapahtuu muutoksia, se voi johtaa rintasyövän kehitykseen (Azeez ym., 2021). Tämä on osoitettu esimerkiksi hiirimalleissa, joissa huomattiin, että RANKL-signaloinnin häiriintyminen oli osallisena rintarauhaskarsingeneesin aikaisissa vaiheissa (Grimm ym., 2016).

4.3 Hormonaalinen ehkäisy

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö on erittäin yleinen keino parantaa nuorten naisten elämänlaatua ja ehkäistä raskautta. Pohjoismaissa ja Suomessa noin 30–40 % hedelmällisessä iässä olevista naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä (Heikinheimo & Apter, 2018). Hormonaalisissa ehkäisymenetelmissä käytetään estrogeeniä ja/tai progesteronia, ja tällaisia menetelmiä ovat esimerkiksi e-pillarit, hormonikierukka ja ehkäisykapseli. On kuitenkin epävarmaa, minkälainen yhteys on hormonaalisella ehkäisyllä ja rintasyöpäriskin välillä, mutta tiedetään ainakin, että estrogeeni edesauttaa rintasyövän kehitystä ja progesteronin rooli on hieman monimutkaisempi (Mørch ym., 2017). Vaikka hormonaalisen ehkäisyn käyttö on yleistä ja mahdollisten haittavaikutusten määrä on pieni, monet tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että riski sairastua rintasyöpään on olemassa (Heikinheimo & Apter, 2018; Satish ym., 2023). Riski on kuitenkin huomattavasti pienempi nykyään, sillä ehkäisyvalmisteet sisältävät vähemmän estrogeeniä kuin aikaisemmat valmisteet (Althuis ym., 2003).

Tanskassa tehtiin tutkimus, jossa tutkittiin hormonaalisen ehkäisyn käytön ja invasiivisen rintasyövän riskin välistä yhteyttä. Tutkimukseen osallistui 1,8 miljoonaa 15–49-vuotiasta naista, jotka eivät olleet sairastaneet syöpää ennen tai joilla ei ole ollut laskimotukosta. Naisia seurattiin noin 11 vuotta ja 1,8 miljoonan naisen joukosta todettiin 11 517 rintasyöpätapausta. Tutkimuksessa selvitettiin, että rintasyövänriski kasvoi hormonaalisen ehkäisyn käytön keston myötä: alle vuoden kestäneellä käytöllä riski oli 1,09 ja yli 10 vuoden kestäneellä käytöllä riski oli 1,38. Myös naisilla, jotka olivat käyttäneet aiemmin hormonaalista ehkäisyä yli viisi vuotta, huomattiin olevan suurempi riski sairastua rintasyöpään kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonaalista ehkäisyä. Hormonaalista ehkäisyä käyttäneillä naisilla huomattiin myös 5 vuoden käytön lopettamisen jälkeen rintasyövän sairastumisen riskin pysyvän kohonneena. Tutkimuksessa huomattiin myös, että naisilla, joilla oli progestiinia vapauttava hormonikierukka, oli suurempi rintasyöpäriski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonaalista ehkäisyä. Lopputuloksena tutkimuksessa saatiin selville, että riski sairastua rintasyöpään oli hieman suurempi hormonaalista ehkäisyä käyttävillä naisilla kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonaalista ehkäisyä (Mørch ym., 2017). Riski sairastua rintasyöpään suureni, kun käyttöaika piteni, mutta myös riski hävisi viiden vuoden kuluttua hormonaalisen ehkäisyn lopettamisesta (Heikinheimo & Apter, 2018; Mørch ym., 2017).

On myös tehty tutkimuksia, jotka antavat päinvastaisia tuloksia kuin Tanskassa tehty tutkimus. Esimerkiksi eräässä väestöpohjaisessa tapausverrokkitutkimuksessa haastateltiin 35–64-vuotiaita naisia. Tutkimukseen osallistui 4682 verrokkia ja 4575 rintasyöpää sairastavaa naista ja suhteelliset riskit arvioitiin regressioanalyysillä vetosuhteiden avulla. Tuloksena saatiin selville, että naiset, jotka käyttivät ehkäisypillereitä, suhteellinen riski oli 1,0 ja naisilla, jotka olivat käyttäneet aiemmin ehkäisypillereitä, suhteellinen riski oli 0,9. Lopputuloksena saatiin selville, että riski sairastua rintasyöpään ei kasvanut pidemmän käyttöajan tai suurempien estrogeeniannosten myötä (Marchbanks ym., 2002). Myös eräässä Yhdysvalloissa tehdyssä systemaattisessa katsauksessa kerättiin tietoa progestiinin käytöstä ja rintasyövän sairastumisen riskistä. Katsauksessa käytettiin ProQuest- ja PubMed-Medline -tietokantoja vuosilta 2000–2015 ja saatiin selville, että progestiinia sisältävien ehkäisymenetelmien ja rintasyövän välillä ei ole yhteyttä (Samson ym., 2016). Nämä kaksi edellä mainittua katsausta eivät kuitenkaan ole tutkimuksia, joten Tanskassa tehtyä tutkimusta voitaisiin jopa pitää luotettavampana kuin näitä kahta.

4.4 Hormonaalinen korvaushoito

Menopausi eli vaihdevuodet alkavat naisilla noin 50 vuoden iässä, jolloin munasarjojen estrogeenituotanto vähenee merkittävästi. Vaihdevuodet aiheuttavat naisille erilaisia oireita, kuten kuumia aaltoja, mielialan vaihtelua sekä unihäiriöitä. Näiden ja lukuisten muiden oireiden helpottamiseksi naisille usein määrätään hormonikorvaushoitoa (HRT) lievittämään vaihdevuosien oireita. Hormonikorvaushoitona voidaan määrätä estrogeeni tai estrogeeni-progesteroni-yhdistelmä hoitoa. Hoidossa on kuitenkin omat riskinsä, sillä siihen liittyy suurempi riski sairastua rintasyöpään (Narod, 2011).

Vuosien varrella on tehty paljon tutkimuksia liittyen hormonikorvaushoidon riskeihin, varsinkin rintasyövän sairastumisen riskiin. Eräässä katsausartikkelissa käytiin useita tutkimuksia läpi liittyen HRT:hen. Esimerkiksi Yhdysvalloissa havaittiin vuonna 2007, että 2002 ja 2003 välillä oli tapahtunut noin 6,7 %:n lasku rintasyövän ilmaantumisesta, joka oli luultavasti seurausta hormonikorvaushoitojen vähentymisestä naisten keskuudessa. Tähän uskottiin liittyvän vuonna 2002 julkaistu Women's Health Initiative (WHI) -tutkimus. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, että lisäisikö hormonikorvaushoitojen aloittaminen vaihdevuosien jälkeen naisen rintasyöpäriskiä. Tutkimukseen osallistui 27 447 naista, jotka satunnaistettiin kahteen kontrolliryhmään ja kahteen placebo-ryhmään. Ensimmäinen koeryhmän naisilta oli kohtu poistettu ja he saivat estrogeenia (0,625 mg/vrk). Toinen koeryhmä koostui 16 608 naisesta, joilla oli kohtu tallella. He saivat estrogeenin ja progesteronin yhdistelmää (2,5 mg/vrk). Tutkimus kesti viisi vuotta, jotka aikana rintasyövän riski oli 26 % suurempi naisilla, jotka käyttivät estrogeeni-progesteroni-yhdistelmää verrattuna placebo-ryhmään. Samanlaista tulosta ei havaittu ryhmässä, jossa naiset saivat pelkkää estrogeenia (Narod, 2011). WHI oli monimutkainen tutkimus ja se onkin saanut paljon kritiikkiä siitä, että tutkimusasetelma ei vastannut ideaalista tilannetta. Yleensä hormonikorvaushoito aloitetaan silloin kun vaihdevuodet alkavat; WHI-tutkimuksessa koeryhmässä oli käytetty keski-ikältään 63,3-vuotiaita naisia, jotka olivat selkeästi ohittaneet jo vaihdevuodet. Vaikka WHI onkin saanut kritiikkiä, uusimpien tulosten mukaan hormonikorvaushoito ei lisää kuolleisuutta (Savolainen-Peltonen & Tuomikoski, 2018).

Eräässä Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin myös hormonikorvaushoitojen aiheuttamaa riskiä sairastua rintasyöpään. Tutkimuksessa käytettiin Iso-Britannian kahta

suurinta perusterveydenhuollon tietokantaa, joista kerättiin tietoja tutkimusta varten. Kontrolliryhmässä oli 457 498 naista ja koeryhmässä 98 611 naista, joille oli diagnosoitu primaarinen rintasyöpä vuosina 1998–2018. Erilaisten tietojen perusteella laskettiin vetosuhteet eri hormonikorvasuhoitotyypeille. Lopputuloksena saatiin selville, että aiempi estrogeenin pitkäaikainen käyttö ja estrogeeni-progesteronin aiempi lyhytaikainen käyttö (<5 vuotta) eivät liittyneet lisääntyneeseen rintasyövänriskiin. Sen sijaan aiemmalla pitkäaikaisella estrogeeni-progesteroni-yhdistelmällä näytti olevat kohonnut riski rintasyöpään (Vinogradova ym., 2020). Tämän ja aiempien tutkimusten perusteella voitaisiin ehkä todeta, että estrogeeni-progesteroni-hoidolla voisi olla suurempi riski sairastua rintasyöpään kuin pelkällä estrogeenihoidolla.

Estrogeeni ja progesteroni vaikuttavat rintarauhaskudokseen eri tavalla; estrogeeni säätelee solujakautumista sekä apoptoosia, kun taas progesteroni säätelee kohdekudoksen erilaistumista sekä solujakautumista (Grimm ym., 2016). Jos henkilö käyttää hormonikorvaushoitoa, hänen estrogeeni- ja/tai progesteronitasonsa voivat pysyä kauankin koholla riippuen siitä, millaista hormonikorvaushoitoyhdistelmää hän käyttää. Solut voivat alkaa jakautumaan holtittomasti, jos hormonipitoisuudet pysyvät suurena pitkän ajan. Tästä voi seurata syöpäsolujen syntyminen ja sen seurauksena rintasyövän kehittyminen. Tästä esimerkkinä on ER+ -rintasyöpä, jossa ER-signaalintireitti edistää solujen jakautumisnopeutta sekä estää signaalit, jotka yrittävät saada solun apoptoosiin (Hilton ym., 2018). Solujakautumista edistää myös progesteroni, joka voi myös stimuloida rintakudoksen kantasoluja, mikä lisää mutaatioiden riskiä (Grimm ym., 2016).

4.5 Aikaiset kuukautiset ja menopaussi

Hormonaaliset tekijät, kuten myöhäiset vaihdevuodet ja aikaisin alkaneet kuukautiset ovat yhteydessä lisääntyneeseen riskiin sairastua rintasyöpään (Xiong ym., 2025). Ne lisäävät altistumisaikaa estrogeenille ja progesteronille, jotka voivat edistää rintakudoksen solujen proliferaatiota. Kuukautiset alkavat yleensä 10–16 vuoden iässä, mutta liian aikaisin alkavat kuukautiset ovat yhteydessä suurempaan riskiin sairastua rintasyöpään, sillä useampi ovulaatio elämän aikana lisää altistumista estrogeenille (Voon & Sim, 2026). Samanlainen riski on myös, jos vaihdevuodet alkavat myöhään. Tällöin elimistö altistuu pidempään kuukautiskierron hormoneille, jolloin rintasyövän riski kasvaa (Al-Shami ym., 2023).

Yhdessä artikkelissa yhdistettiin yli 100 epidemiologisesta tutkimuksesta tietoja, jotta saataisiin selville, liittyvätkö myöhäiset vaihdevuodet sekä aikaisin alkaneet kuukautiset suurempaan riskiin sairastua rintasyöpään. Tutkimuksessa analyysihin otettiin mukaan yksilötason tiedot 117 epidemiologisesta tutkimuksesta. Näissä mukana oli 306 091 naista, joilla ei ole rintasyöpää sekä 118 964 invasiivista rintasyöpää sairastavaa naista.

Tutkimuksessa laskettiin sovitettuja suhteellisia riskejä (RR), jotka liittyivät vaihdevuosiin sekä kuukautisiin ja niiden yhteyttä rintasyöpäriskiin. Tuloksena saatiin selville, että riski sairastua rintasyöpään kasvoi 1,050-kertaiseksi, mitä nuorempi nainen oli, kun kuukautiset alkoivat. Rintasyövän riski myös kasvoi 1,029 kertaiseksi jokaista vuotta myöhempää vaihdevuotta kohden (Hamajima, N. ym., 2012).

Aikaisten kuukautisten alkamisiän ja rintasyövän yhteyttä on myös tutkittu eräässä meta-analyysissä, johon valittiin systemaattisesti erilaisista tietokannoista vuosien 2014–2025 väliltä julkaistuja tapaus-verokkitutkimuksia ja kuukautisten aikaiseksi alkamisajaksi valittiin alle 13 vuoden ikä. Tämän jälkeen laskettiin yhdistetyt vetosuhteet (engl. Odds-ratios, OR). Meta-analyysien tuloksena saatiin selville, että on suurempi riski sairastua rintasyöpään, jos kuukautiset alkavat alle 13-vuotiaana (OR= 1,15). Vielä suurempi riski oli, jos kuukautiset alkoivat alle 12-vuotiaana (OR= 1,27). Rintasyövän sairastumisen riski oli sen sijaan pienempi, jos kuukautiset alkoivat 13-vuotiaana tai vanhempana (OR= 0,89) (Voon & Sim, 2026).

5 YHTEENVETO

Rintarauhasen kehittyminen on monesta vaiheesta koostuva tapahtumasarja, joka saa alkunsa jo sikiövaiheessa ja jatkuu murrosiässä sekä raskauden ja imetyksen aikana. Näihin kaikkiin vaiheisiin osallistuvat tärkeät hormonit; estrogeeni ja progesteroni. Yhdessä nämä hormonit vaikuttavat rintarauhasen kehitykseen, mutta ne myös voivat vaikuttaa rintasyövän kehitykseen. Rintasyöpä saa alkunsa yleensä tilanteissa, joissa solujen kasvua ja jakautumista säätelevät signaalintireitit häiriintyvät. Yleensä signaalintireitit häiriintyvät liian aktiivisten hormonireseptorien tai geneettisten muutosten takia.

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin estrogeenin ja progesteronin roolia rintarauhasen toiminnassa sekä rintasyövän kehityksessä. Näiden lisäksi käsiteltiin molempien reseptorien rakennetta, toimintaa sekä signalointia solussa. Vaikka estrogeenilla ja progesteronilla on tärkeä rooli rintarauhasen kehityksessä sekä naisen hormonitoiminnassa, ne voivat myös aiheuttaa solujen hallitsematonta jakautumista sekä rintasyövän syntyä. Tämän takia on tärkeä ymmärtää, miten ne toimivat ja vaikuttavat kehossa, jotta tulevaisuudessa voitaisiin paremmin ehkäistä rintasyövän kehittymistä sekä kehittää tehokkaampia hoitokeinoja. Estrogeenin ja progesteronin lisäksi muilla hormonaalisilla tekijöillä on todettu olevan vaikutusta rintasyövän kehittymiseen. Näiden tekijöiden merkitystä pitäisi tutkia tarkemmin, sillä suurin osa naisista esimerkiksi käyttää hormonaalista ehkäisyä sekä hormonikorvaushoitoa, joiden on todettu olevan yhteydessä hieman suurempaan riskiin sairastua rintasyöpään.

6 TEKOÄLYN KÄYTTÖ TUTKIELMASSA

Tässä kandidaatin tutkielmassa on käytetty Deepl-tekoälysovellusta kääntämiseen englannista suomeksi. Kirjoittajana olen tarkistanut käännökset ja vastaan lopullisesta tekstin sisällöstä ja tarkkuudesta.

7 LÄHTEET

Al-Shami, K., Awadi, S., Khamees, A., Alsheikh, A. M., Al-Sharif, S., Ala' Bereshy, R., Al-Eitan, S. F., Banikhaled, S. H., Al-Qudimat, A. R., Al-Zoubi, R. M., & Al Zoubi, M. S. (2023). Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon*, 9(9), e20224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20224>

Althuis, M. D., Brogan, D. R., Coates, R. J., Daling, J. R., Gammon, M. D., Malone, K. E., Schoenberg, J. B., & Brinton, L. A. (2003). Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *British Journal of Cancer*, 88(1), 50–57. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600691>

Azeez, J. M., Susmi, T. R., Remadevi, V., Ravindran, V., Sasikumar Sujatha, A., Ayswarya, R. nair S., & Sreeja, S. (2021). New insights into the functions of progesterone receptor (PR) isoforms and progesterone signaling. *American Journal of Cancer Research*, 11(11), 5214–5232.

Bombonati, A., & Sgroi, D. C. (2011). The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of Pathology*, 223(2), 308–318. <https://doi.org/10.1002/path.2808>

Cenciarini, M. E., & Proietti, C. J. (2019). Molecular mechanisms underlying progesterone receptor action in breast cancer: Insights into cell proliferation and stem cell regulation. *Steroids*, 152, 108503. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108503>

Cleveland Clinic. (2022a). *Estrogen: Hormone, Function, Levels & Imbalances*. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22353-estrogen> [Luettu: 6.2.2026]

Cleveland Clinic. (2022b). *Progesterone: Natural Function, Levels & Side Effects*. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24562-progesterone> [Luettu: 6.2.2026]

Cleveland Clinic. (2023). *Is Atypical Ductal Hyperplasia Breast Cancer?* Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16242-atypical-ductal-hyperplasia> [Luettu: 13.1.2026]

Cleveland Clinic. (2024). *Invasive Ductal Carcinoma (IDC)*. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22117-invasive-ductal-carcinoma-idc> [Luettu: 12.1.2026]

Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2023). A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>

Dalton, C. M., Schlegel, C., & Hunter, C. J. (2023). Caveolin-1: A Review of Intracellular Functions, Tissue-Specific Roles, and Epithelial Tight Junction Regulation. *Biology*, 12(11), 1402. <https://doi.org/10.3390/biology12111402>

Eroles, P., Bosch, A., Alejandro Pérez-Fidalgo, J., & Lluch, A. (2012). Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treatment Reviews*, 38(6), 698–707. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005>

Europadonna. (2019). Hormonihoidot. *Rintasyöpäyhdistys*. <https://www.europadonna.fi/rintasyopa/hoitopolku/hormonihoidot/> [Luettu: 2.2.2026]

Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T.-C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>

Grammoustianou, M., Dimitrakopoulos, F.-I., & Koutras, A. (2024). Current Status and Future Perspectives of Antibody–Drug Conjugates in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers*, 16(10), 1801. <https://doi.org/10.3390/cancers16101801>

Grimm, S. L., Hartig, S. M., & Edwards, D. P. (2016). Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *Journal of Molecular Biology, Molecular Basis of Signal Transduction*, 428(19), 3831–3849. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.06.020>

Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., et al., Magnusson, C.M.K. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet. Oncology*, 13(11), 1141–1151. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)

Hannan, F. M., Elajnaf, T., Vandenberg, L. N., Kennedy, S. H., & Thakker, R. V. (2023). Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(1), 46–61. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00742-y>

- Hassiotou, F., & Geddes, D. (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical Anatomy*, 26(1), 29–48. <https://doi.org/10.1002/ca.22165>
- Heikinheimo, O., & Apter, D. (2018). *Hormonaalinen ehkäisy ja syöpä*. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14318> [Luettu 6.2.2026]
- Hilton, H. N., Clarke, C. L., & Graham, J. D. (2018). Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Molecular and Cellular Endocrinology, Updates on steroid signaling in breast cancer*, 466, 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.011>
- Kaidar-Person, O., Meattini, I., & Poortmans, P. (2022). *Breast Cancer Radiation Therapy: A Practical Guide for Technical Applications* (1.). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-91170-6>
- Kim, J., & Munster, P. N. (2025). Estrogens and breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 36(2), 134–148. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.824>
- Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 305–314. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., Bernstein, L., Malone, K. E., Ursin, G., Strom, B. L., Norman, S. A., Wingo, P. A., Burkman, R. T., Berlin, J. A., Simon, M. S., Spirtas, R., & Weiss, L. K. (2002). Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 346(26), 2025–2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013202>
- Miziak, P., Baran, M., Błaszczak, E., Przybyszewska-Podstawka, A., Kałafut, J., Smok-Kalwat, J., Dmoszyńska-Graniczka, M., Kiełbus, M., & Stepulak, A. (2023). Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers*, 15(19), 4689. <https://doi.org/10.3390/cancers15194689>
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. (2017). Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(23), 2228–2239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>

- Narod, S. A. (2011). Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(11), 669–676. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.110>
- Polyak, K. (2007). Breast cancer: Origins and evolution. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3155–3163. <https://doi.org/10.1172/JCI33295>
- Prossnitz, E. R., & Barton, M. (2023). The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: An update. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(7), 407–424. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00822-7>
- Rintasyöpä.fi. (2025). Rintasyövän luokittelu. *Rintasyöpä.fi*. <https://rintasyopa.fi/tietoa-rintasyovasta/rintasyovan-diagnosointi/rintasyovan-luokittelu/> [Luettu: 28.12.2025]
- Samson, M., Porter, N., Orekoya, O., Hebert, J. R., Adams, S. A., Bennett, C. L., & Steck, S. E. (2016). Progestin and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Breast cancer research and treatment*, 155(1), 3–12. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3663-1>
- Satish, S., Moore, J. F., Littlefield, J. M., Bishop, I. J., & Rojas, K. E. (2023). Re-Evaluating the Association Between Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 15, 227–235. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S390664>
- Savolainen-Peltonen, H., & Tuomikoski, P. (2018). *Uutta tietoa vaihdevuosien hormonihoitosta*. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14359> [Luettu: 22.1.2026]
- Sørli, T., & Clarke, R. B.(toim.) (2025). *A Guide to Breast Cancer Research*. Kirjasarjassa: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, XVII, 1-525. Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-70875-6>
- Tiitinen, A. (2025, marraskuuta 20). *Vaihdevuosien hormonihoito*. Duodecim Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00178> [Luettu: 16.3.2026]
- Tomlinson-Hansen, S. E., Khan, M., & Cassaro, S. (2023). Atypical Ductal Hyperplasia. Teoksessa *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562244/>
- Vehmanen, L. (2024, 26. huhtikuuta). *Rintasyövän riskitekijät, toteaminen ja alatyypit*. Duodecim Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00618> [Luettu 3.12.2025]

Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2020). Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *371*, m3873. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>

Voon, F.-L., & Sim, E. U.-H. (2026). Early menarche and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of 74 case-control studies. *Cancer Causes & Control*, *37*(2), 32. <https://doi.org/10.1007/s10552-025-02096-y>

Wang, J., Li, B., Luo, M., Huang, J., Zhang, K., Zheng, S., Zhang, S., & Zhou, J. (2024). Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Molecular features and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 83. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01779-3>

Wang, P.-H. (2005). Role of Sex Hormone Receptors in Ovulation. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *44*(1), 16–25. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60101-7](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60101-7)

Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., Chen, Y.-F., Cai, Y.-W., Wang, L.-P., Huang, L., Liu, C.-C., Shao, Z.-M., & Yu, K.-D. (2025). Breast cancer: Pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *10*(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>

Yue, W., Yager, J. D., Wang, J.-P., Jupe, E. R., & Santen, R. J. (2013). Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, *78*(2), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.001>