

Heidi Sipilä

SOLUNJAKAUTUMINEN RINTASYÖVÄN ENNUSTEEN
ARVIOINNISSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Heidi Sipilä

SOLUNJAKAUTUMINEN RINTASYÖVÄN ENNUSTEEN
ARVIOINNISSA

Biolääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuhenkilö: Pauliina Kronqvist

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

SIPILÄ, HEIDI: Solunjakautuminen rintasyövän ennusteen arvioinnissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 24 s.
Patologia
Helmikuu 2023

Opinnäytetyön tarkoituksena on kartoittaa solusyklin metafaasi-anafaasi-siirtymän säätelyä ja sen merkitystä DNA:n integriteetille ja malignin solukon kehittymiselle. Kliinisestä näkökulmasta tavoitteena on selvittää soluproliferaation, metafaasi-anafaasi-säätelyn ja erityisesti sekuriini- ja separaasi-säätelyproteiinien vaikutusta rintasyövän ennusteeseen. Työn lopullisena tarkoituksena on kartoittaa mahdollisuuksia uusien biomarkkerien tunnistamiseen rintasyövässä ja erityisesti hoidollisesti haastavassa kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä.

Opinnäytetyö on tehty PubMed-kirjallisuushakuja hyödyntäen. Hakuja on tehty solunjakautumista käsittelevistä aiheista, etenkin normaalista solusyklistä ja sen säätelystä, metafaasi-anafaasi-siirtymän merkityksestä solunjakautumisessa, syövälle altistavista solusyklin virheistä ja soluproliferaation merkityksestä kasvainten synnyssä. Erityisesti on keskitytty metafaasi-anafaasi-siirtymää säätelevien sekuriini- ja separaasi-proteiinien merkitykseen syöpäkasvaimien synnyssä ja taudinkuvassa. Tämän jälkeen on syvennytty tarkastelemaan juuri rintasyöpää ja sen esiintyvyyttä, kliinistä diagnostiikkaa, luokittelua, hoitoa sekä ennustetta. Lisäksi katsausta varten on etsitty tietoa metafaasi-anafaasi-siirtymän säätelyn merkityksestä rintasyövän synnyssä ja ennusteessa, sekä erityisesti sekuriinin ja separaasin roolista rintasyövän taudinkulussa. Kirjallisuushakujen pohjalta on tarkasteltu normaalin ja epänormaalin solunjakautumisen eroja erityisesti metafaasi-anafaasi-siirtymään keskittyen.

Kirjallisuuden perusteella proliferaatiolla on keskeinen merkitys rintasyövän taudinkululle. Kolmoisnegatiivisen rintasyövän osalta proliferaation ennustemerkitys on kuitenkin vielä epäselvä, sillä tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Kliiniseen käyttöön sovellettavien rutiininomaisten proliferaatiomarkkereiden lisäksi spesifimmät metafaasi-anafaasi-siirtymän tunnistavat biomarkerit saattaisivat tulevaisuudessa tuoda täsmennystä rintasyövän ennustearviointiin ja hoitopäätöksiin.

Asiasanat: solunjakautuminen, rintasyöpä, sekuriini, separaasi

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Solusykli ja solunjakautuminen	2
2.1.1 Solusyklin vaiheet	2
2.1.2 Solunjakautumisen vaiheet.....	2
2.1.3 Solusyklin laaduntarkastuspisteet	4
2.1.4 Metafaasi-anafaasi-siirtymä ja sen säätely	5
2.1.5 Separaasi	5
2.1.6 Sekuriini	6
2.2 Rintasyöpä	6
2.2.1 Yleisyys.....	6
2.2.2 Etiologia ja riskitekijät	7
2.2.3 Luokittelu	9
2.2.4 Diagnostiikka	10
2.2.5 Hoito.....	10
2.2.6 Ennuste.....	11
2.3 Solunjakautumisen merkitys malignissa solukossa	12
2.3.1 Syövän synty	12
2.3.2 Syöpä ja solunjakautumisen virheet.....	13
2.3.3 Proliferaation ja metafaasi-anafaasi -siirtymän merkitys rintasyövässä.....	15
2.4 Sekuriini ja separaasi rintasyövässä	17
2.4.1 Sekuriinin ennustemerkitys rintasyövässä.....	17
2.4.2 Separaasin ennustemerkitys rintasyövässä.....	18
3. POHDINTA	20
4. LÄHTEET	21

1. JOHDANTO

Solunjakautuminen on hyvin monimutkainen ja monivaiheinen prosessi, jonka toimintaa, laatua ja oikea-aikaisuutta säätelevät useat säätelijäproteiinit. Solunjakautumista tapahtuu ihmiskehossa jatkuvasti, joten sen laadun jatkuvuus ja ylläpito on tärkeää. Solunjakautumisessa tapahtuvat virheet voivat johtaa solusyklin pysähtymiseen tai ohjelmoituneeseen solukuolemaan, apoptoosiin. Pahimmillaan virhe voi kuitenkin jäädä havaitsematta, ja se pääsee etenemään solusyklissä eteenpäin, mahdollisesti muodostaen oikeanlaisissa olosuhteissa malignia eli pahanlaatuista syöpäsolukkoa.

Rintasyöpä on suomalaisnaisten yleisin syöpä, vuodessa siihen sairastuu noin 5000 naista. Yli yhdeksän kymmenestä rintasyöpäpotilaasta on elossa vielä viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta. Siitä huolimatta rintasyöpäkuolemia yhä tapahtuu, ja etenkin kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä (TNBC) ennuste erityisen heikko. Nykyään rintasyövän ennustetta arvioidaan lähinnä kasvaimen koon, metastaasien, HER2-onkogeenin, hormonireseptorien ja kasvainsolujen jakautumisaktiivisuuden perusteella. Proliferaatio ja Ki-67-proteiinin immunohistokemiallinen määrittely ovat tunnettuja rintasyövän ennustetekijöitä yleensä, mutta TNBC:n osalta ei kirjallisuudessa ole yksiselitteisiä tuloksia. Työssä tarkastellaan myös muita proliferaatiomarkkereita, erityisesti metafaasi-anafaasi-säätelijöitä ja arvioidaan, voisiko niistä olla hyötyä hoitopäätöksille tässä biologisesti heterogeenisessä ja hoidollisesti haastavassa rintasyövän erityistyyppissä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään normaali- ja syöpäsolukon solunjakautumista syöpäbiologisesta näkökulmasta. Kirjallisuushakujen pohjalta tarkastellaan normaalin ja epänormaalin solunjakautumisen eroja erityisesti metafaasi-anafaasi-siirtymään keskittyen. Lisäksi keskitytään rintasyövän solusyklin säätelyyn liittyviin tekijöihin ja kliinisiin piirteisiin, jotka saattaisivat soveltua rintasyövän ennustearviointiin. Erityisesti keskitytään metafaasi-anafaasi-siirtymää säätelevien sekuriini- ja separaasi-proteiinien merkitykseen syöpäkasvainten synnyssä ja taudinkuvassa. Katsauksessa käydään läpi myös rintasyövän esiintyvyyttä, luokittelua, ennustetta, diagnostiikkaa ja hoitoa. Työn lopullisena tarkoituksena on kartoittaa mahdollisuuksia uusien biomarkkerien tunnistamiseen rintasyövässä ja erityisesti hoidollisesti haastavassa kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Solusykli ja solunjakautuminen

2.1.1 Solusyklin vaiheet

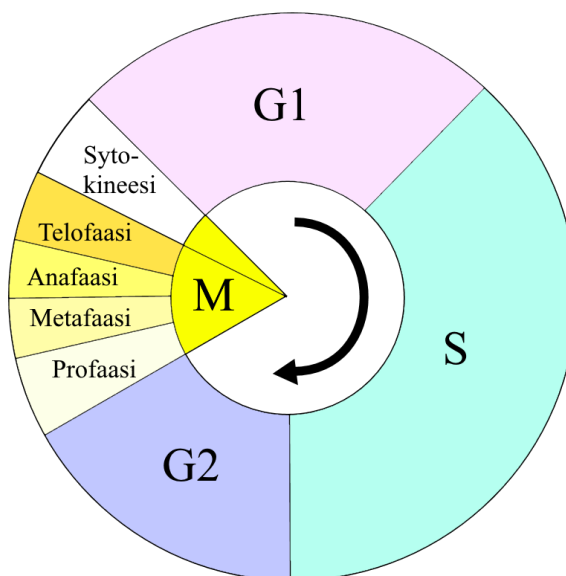
Solusyklissä vuorottelevat solunjakautuminen eli mitoosi (M-vaihe) sekä interfaasi, eli jakautumisten välinen aika. Interfaasi jakautuu kolmeen osaan: G1-vaiheeseen, S-vaiheeseen ja G2-vaiheeseen. G1- ja G2-vaiheet ovat eräänlaisia välivaiheita (gap phases). G1-vaihe sijoittuu jokaisen solusyklin alkuun, ja sitä seuraavassa S-vaiheessa solun DNA kahdentuu. S-vaihetta seuraa G2-vaihe, jossa jokaisesta kromosomista on kaksi kopiota, jotka ovat kiinnittyneinä toisiinsa. G2-vaiheen jälkeen solu on valmis solunjakautumiseen eli M-vaiheeseen. M-vaiheen alussa kromosomit asettuvat tiiviimmin, myöhemmin kromatidit erkanevat ja lopuksi sytokineesissä jokaisen kromosomijoukon ympärille rakentuu uusi solu. (McIntosh ym. 2012.)

Jotkin solut ovat pysyvästi G0-vaiheessa, eli niillä ei tapahdu solunjakautumista lainkaan. G0-vaihe on siis eräänlainen lepotila, johon solu päätyy, jos se lopettaa jakautumisen ja jättää solusyklin.

Solusyklin etenemistä säätelevistä proteiineista tärkeimpiä ovat sykliinit, sykliiniriippuvaiset kinaasit (cyclin-dependent kinase, CDK) sekä CDK-inhibiittorit. CDK on katalyyttinen alayksikkö, jonka aktiivisuus riippuu säätelevästä alayksiköstä sykliinistä, jonka määrää säädelään solusyklin aikana. (Malumbres 2014.) CDK-perheeseen kuuluvat proteiinit on nimetty CDK1:stä alkaen CDK20 asti. Solusykli etenee, kun sykliinit aktivoituvat muodostaessaan komplekseja CDK:iden kanssa. Eri sykliinit ovat aktiivisia solusyklin eri vaiheissa. (Malumbres ja Barbacid 2009.)

2.1.2 Solunjakautumisen vaiheet

Solunjakautuminen eli mitoosi voidaan jakaa vielä viiteen vaiheeseen: profaasi, prometafaasi, metafafaasi, anafaasi ja telofaasi. Mitoosissa tapahtuneen tumanjakautumisen jälkeen tapahtuu vielä soluliman jakautuminen eli sytokineesi.



Kuva 1. Solusyklin ja solunjakautumisen vaiheet

Profaasi eli esivaihe aloittaa mitoosin. Siinä tapahtuu tumajyväsien eli sentrosomin kahdentuminen, ja muodostuneet kaksi sentrosomia vaeltavat kyseisen solun kumpaankin napaan. Sentrosomit myös aloittavat tumasukkulan muodostamisen. Interfaasissa kahdentuneet kromosomit ovat profaasissa kondensoituneina, ja nämä sisarkromatidit ovat kiinnittyneet toisiinsa kohesiinirenkaan avulla. Profaasi loppuu, kun kondensoituneet kromosomit alkavat vaikuttaa tumasukkulan kanssa. (McIntosh ym. 2012.)

Profaasia seuraa prometafaasi eli välivaihe. Siinä tumakotelo hajoaa ja tumasukkulasta muodostuneet sukkularihmat eli mikrotubulukset kiinnittyvät yhä toisissaan kiinni olevien sisarkromatidien sentrosomien kinetokoreihin. Lisäksi prometafaasissa vielä kiinnittymättömät kinetokorit katalysoivat MCC:n (mitotic checkpoint complex) muodostuksen, mikä inhiboi APC/C:tä (anaphase-promoting complex/cyclosome) estäen sisarkromatidien irtoamista toisistaan liian aikaisessa vaiheessa (Lara-Gonzalez ym. 2012). Prometafaasin lopuksi sisarkromatidit alkavat siirtyä mikrotubulusten liikuttamina kohti jakotasoa.

Metafaasissa eli keskivaiheessa kaikki kromosomit ovat asettuneet jakotasoon sukkularihmojen ohjaamina, ennen erkaantumistaan seuraavassa vaiheessa.

Jälkivaiheessa eli anafaasissa sukkularihmat kiskovat sisarkromatidit irti toisistaan kohti vastakkaisia napoja. Tämän tapahtuman mahdollistaa kohesiinirenkaan hajoaminen, johon osallistuvat useat metafaasi-anafaasi-säätelyproteiinit kuten sekuriini, separaasi ja APC/C. (Luo ja Tong 2018.)

Viimeinen mitoosin vaihe on telofaasi eli loppuvaihe. Siinä sisarkromatidit ovat saavuttaneet vastakkaiset navat, ja ne alkavat dekonsoitua eli niiden kierteisyys alkaa purkautua. Samalla tumakotelo alkaa rakentua uudelleen.

2.1.3 Solusyklin laaduntarkastuspisteet

Solusyklin aikana solun on käytävä läpi kolme laaduntarkastuspistettä, jotka varmistavat DNA:n integriteetin säilymisen ja sisarkromatidien oikea-aikaisen ja laadukkaan irtoamisen. Ensimmäinen laaduntarkastuspiste on G1/S-tarkastuspiste (restriction checkpoint), joka voi joko estää solusyklin alkamisen kokonaan palauttamalla solun G0-vaiheeseen, tai antaa solusyklin jatkua normaalisti. Solusyklin jatkumista säätelee retinoblastooma-kasvurajoiteproteiini pRb:n fosforyloituminen; mikäli pRb fosforyloituu, solusykli jatkuu normaalisti. Fosforylaation käynnistymiseen vaikuttaa DNA-vaurioihin reagoiva kasvurajoiteproteiini p53, joka vaurion ilmetessä käynnistää p21-proteiinin transkription. P21 on G1-vaiheen CDK:iden kanssa vuorovaikuttava proteiini, joka estää solusyklin jatkumista estämällä pRb:n fosforylaatioon vaadittavien CDK:iden aktivaation. (Wenzel ja Singh 2018.) G1-tarkastusvaihe on kaksivaiheinen; ensimmäinen vaihe tapahtuu aivan G1:n alussa ja siinä tapahtuu mahdollinen pRb:n fosforyloituminen. Tätä vaihetta voidaan nimittää G1-pm:ksi (G1-postmitotic). Toinen vaihe eli G1-ps (G1-pre-S) sijoittuu myöhäiseen G1:een lähelle S-vaihetta. G1-ps -vaiheessa varmistetaan, että ympäröivät olosuhteet ovat solunjakautumisen jatkumiselle suotuisat. Esimerkiksi TGF- β (transforming growth factor- β) osallistuu myöhäisen G1:n säätelyyn tarvittaessa suppressoimalla solusyklin etenemistä. MTOR (mammalian target of rapamycin) on puolestaan tärkeä TGF- β :n hillitsijä. (Foster ym. 2010.)

Toista laaduntarkastuspistettä kutsutaan G2/M-tarkastuspisteeksi (DNA-replication checkpoint). Tarkastuspisteessä valvotaan laadukasta DNA-replikaatiota, sekä huomioidaan mahdolliset DNA-vauriot. (Wenzel ja Singh 2018.) G2/M-tarkastuspiste antaa mahdollisuuden korjata mahdolliset S- tai G2-vaiheessa syntyneet DNA-vauriot ennen etenemistä mitoosiin. Se siis estää solua etenemästä mitoosiin, mikäli DNA-vauriota havaitaan. Mikäli vauriota ei ole mahdollista korjata, solu voi mennä apoptoosiin tiettyjen signaalintireittien aktivoituessa. G2/M-tarkastuspistettä säätelevät erityisesti CDK1 ja sykliini B, sekä niiden negatiiviset säätelijät, kuten p21 ja p27. Lisäksi useita G2/M-säätelijöitä on löydetty sentrosomista, mikä kertoo sentrosomin tärkeästä roolista kyseisen tarkastuspisteen toiminnassa. (Wang ym. 2009.)

Kolmas laaduntarkastuspiste on nimeltään SAC (spindle assembly checkpoint) ja se sijoittuu metafaasi-anafaasi-siirtymään. SAC valvoo kinetokorien ja mikrotubulusten välistä kiinnittymistä; vasta kun kaikki kinetokorit ovat metafaasin aikana sitoutuneina mikrotubuluksiin, solusykli voi jatkua. (Lara-Gonzalez ym. 2012.)

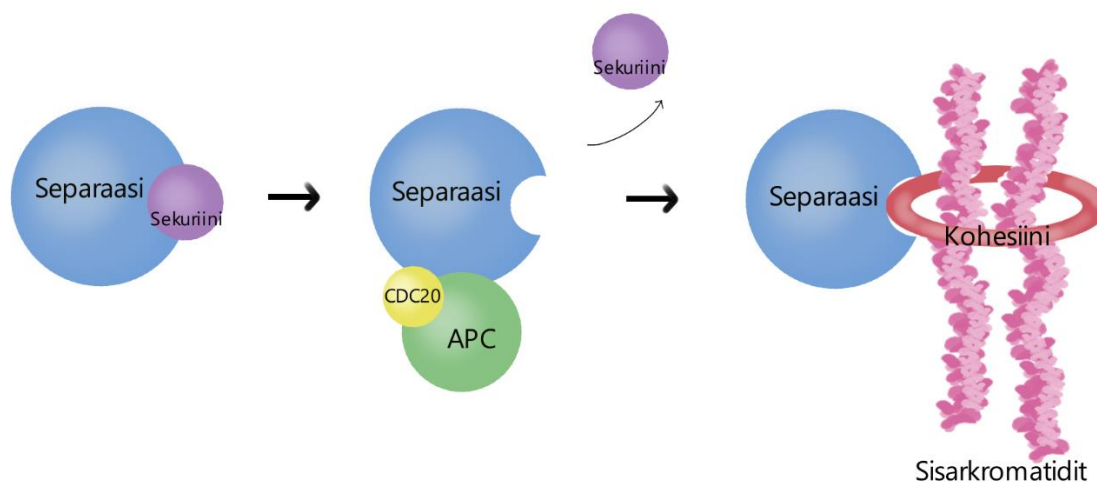
2.1.4 Metafaasi-anafaasi-siirtymä ja sen säätely

Siirtymä metafaasista anafaasiin on merkittävä solunjakautumisen vaihe. Siirtymässä solun täytyy onnistuneesti käydä läpi laaduntarkastuspiste SAC. Kun solu on käynyt läpi SAC:n, MCC:n muodostus lakkaa, mikä sallii APC/C:n aktivoinnin CDC20 avulla. APC/C:n aktivaatio aikaansaa sykliini B:n ja sekuriinin hajoamisen, mikä johtaa anafaasiin. (Lara-Gonzalez ym. 2012.)

Sisarkromatideja yhdistävien kohesiinirenkaiden hajoaminen siis alkaa APC/C:n aktivaation aikaansaadessa sekuriinin hajoamisen. Sekuriini inhiboi separaasia eli proteiinia, jota vaaditaan kohesiinirenkaiden hajoamiseen. Sekuriinin hajoaminen toisin sanoen vapauttaa aktivoituneen separaasin (kuva 2). (Luo ja Tong 2021.) Separasi pääsee tällöin sitoutumaan kohesiinirenkaiden Scc1-kleisin-alayksikköön, mikä avaa rengasrakenteen ja mahdollistaa anafaasissa sisarkromatidien erkaantumisen. Samalla sykliini B:n hajoaminen aiheuttaa sykliiniriippuvaisen kinaasin CDK1:n inaktivaation, joka johtaa mitoosista poistumiseen. (Lara-Gonzales ym. 2012.)

2.1.5 Separasi

Separasi on aiotumallisissa soluissa esiintyvä kysteiiniproteaasientsyymi. Se osallistuu moniin solunsisäisiin tapahtumiin, kuten kromosomien jakautumiseen mitoosin ja meioosin aikana, tumasukkulan vakautukseen ja elongaatioon, DNA-vaurioiden korjaamiseen sekä sentrosomin kahdentumiseen ja irtoamiseen. Sillä on tärkeä merkitys siirtymässä metafaasista anafaasiin; siirtymän aikana separasi sitoutuu erääseen kohesiinirenkaiden alayksiköistä ja mahdollistaa sisarkromatidien irtoamisen anafaasissa toisistaan purkamalla sisarkromatidien välisen koheesion (kuva 2). Separasiin aktiivisuuteen vaikuttaa useita säätelijöitä. (Luo ja Tong 2021.)



Kuva 2. Sekuriini ja separaasi toimivat solunjakautumisessa osana säätelyketjua, joka varmistaa solun geneettisen materiaalin hallitun siirtymisen metafaasista anafaasiin.

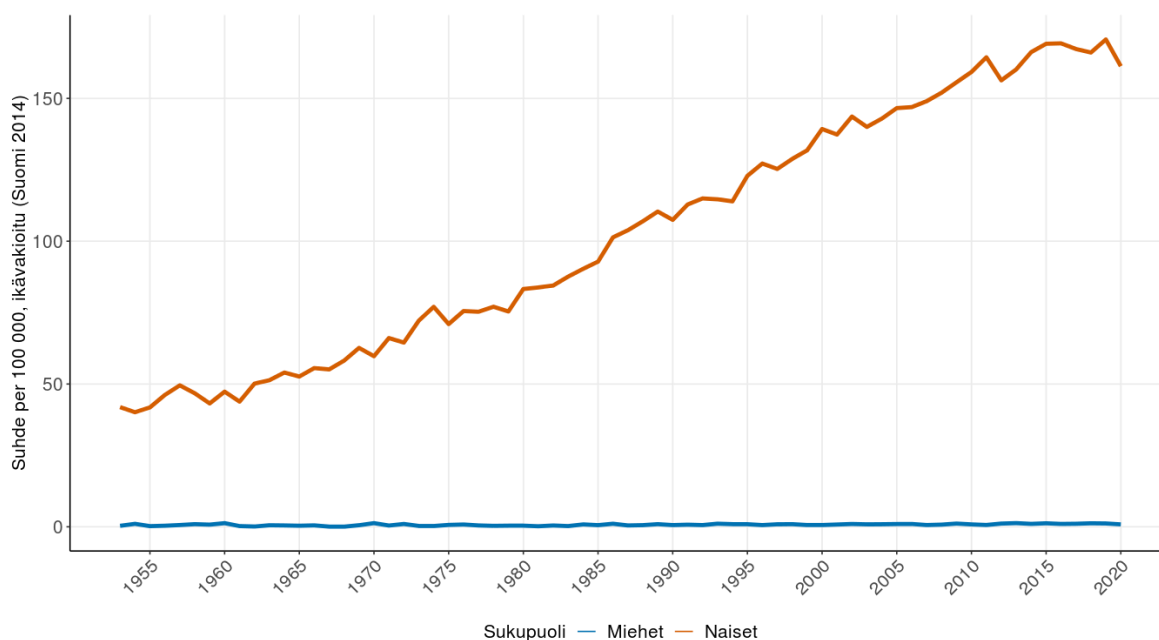
2.1.6 Sekuriini

Sekuriini on yksi separaasin inhibiittoreista. Hajotessaan sekuriini vapauttaa aktivoituneen separaasin, jolloin solunjakautumisen eteneminen kohti anafaasia jatkuu (kuva 2). Inhibiittorina toimiessaan sekuriini muodostaa vahvan kompleksin separaasin kanssa estäen sen katalyyttistä aktiivisuutta. Tutkimukset ovat osoittaneet sekuriinin sitoutuvan separaasin aktiiviseen kohtaan estäen substraatin sitoutumista. Sekuriini vuorovaikuttaa separaasin kanssa myös aktiivisen kohdan ulkopuolella mm. stabiloimalla separaasientsyymiä. (Luo ja Tong 2021.)

2.2 Rintasyöpä

2.2.1 Yleisyys

Rintasyöpä on suomalaisnaisten yleisin syöpä; noin 5000 suomalaista sairastuu siihen joka vuosi. Miesten osuus tästä määrästä on pieni, vain joitakin kymmeniä. Käytännössä noin joka kahdeksas suomalaisnainen tulee elämänsä aikana sairastumaan rintasyöpään. Tarkalleen vuonna 2020 Suomessa todettiin 4910 uutta rintasyöpätapausta (Suomen syöpärekisteri 2020).



Kuva 3. Rintasyövän ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1953–2020 (Suomen syöpärekisteri 2020).

Maailmanlaajuisesti rintasyövästä on tullut yleisimmin diagnosoitu syöpä vuonna 2020. Vuonna 2020 diagnosoitiin arviolta 2,26 miljoonaa uutta rintasyöpätapausta ja todettiin lähes 685 000 rintasyövästä johtunutta kuolemaa. Suurinta kuolleisuus oli pienimmän tulotason maissa. Naisilla rintasyöpä oli yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja, ja kaikista syöpäkuoleman aiheuttajista rintasyöpä oli viidenneksi yleisin. Tulevaisuudessa rintasyövän ilmaantuvuuden on arvioitu nousevan huomattavasti, erään arvion mukaan jopa kolmanneksella vuoteen 2040 mennessä. (International Agency for Research on Cancer 2021.)

2.2.2 Etiologia ja riskitekijät

Rintasyöpää esiintyy vain harvoin alle 20-vuotiailla, ja sairastumisriski suurenee iän myötä. Naissukupuolella sairastumisriski on huomattavasti suurempi. Naisilla aikainen menarke ja myöhäinen menopaussi on yhdistetty suurempaan riskiin sairastua rintasyöpään. Alle 35-vuotiaana tehty molemminpuolinen munasarjojen poistoleikkaus kuitenkin pienentää sairastumisriskin erään tutkimuksen mukaan 40 prosenttiin verrokkiväestöön verrattuna. Muita rintasyöväälle altistavia tekijöitä ovat naisen synnyttämättömyys tai yli 30–35 vuoden ikä ensisynnyttäjällä, länsimaalainen elämäntapa, paljon tyydyttyntä rasvaa sisältävä ruokavalio ja altistuminen ionisoivalle säteilylle. (McPherson ym. 2000.) Myös tupakoinnin on havaittu lisäävän rintasyövän sairastumisen riskiä kohtalaisesti (Macacu ym.

2015). Lisäksi jo vähäisen alkoholinkäytön on havaittu hieman nostavan rintasyöpäriskiä. Eräissä tutkimuksissa jo 5–9,9 gramman viikoittaisen alkoholinkäytön (vastaten 3–6 viinilasillista viikossa) havaittiin tilastollisesti merkittävästi nostavan rintasyöpäriskiä (RR 1.15 [95 % CI 1.06–1.24]). Tutkimuksissa kahden alkoholiannoksen päivittäinen juominen nosti suhteellisen riskin 1.51:een (95 % CI 1.35–1.70). (Chen ym. 2011.)

Ylipainon on useissa tutkimuksissa havaittu olevan premenopausaalisilla naisilla rintasyövältä suojaava tekijä. Laajassa 20 tietoaaineistoa kattaneessa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 2,5 miljoonaa naista ja 7930 premenopausaalista rintasyöpää, havaittiin rintasyöpäriskin laskevan noin 8 % jokaista 5 kg/m²:n BMI-arvon nousua kohden (RR, 0.92; 95 % CI, 0.88–0.97 [*P* = 0.001]) (Renehan ym. 2008). Kyseinen meta-analyysi oli koostettu prospektiivisistä kohorttitutkimuksista. Kaikissa tutkimuksissa vastaavaa yhteyttä ei ole kuitenkaan havaittu. Päinvastoin eräissä tapaus-verrokkitutkimuksissa on havaittu positiivinen yhteys ylipainon ja rintasyöpäriskin välillä premenopausaalisilla naisilla. Erojen on ajateltu johtuvan hormonireseptorinegatiivisten ja -positiivisten syöpien jakaumien vaihtelusta tutkimusten välillä. Kahdessa meta-analyysissä on lisäksi havaittu positiivinen korrelaatio aasialaisessa populaatiossa, korrelaation jäädessä muissa populaatioissa negatiiviseksi. (Picon-Ruiz ym. 2017.) Postmenopausaalisilla naisilla ylipaino on tärkeä riskitekijä rintasyövän synnyssä (Agnoli ym. 2010).

Estrogeenia ja progestiinia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on jo pitkään liitetty kohonneeseen rintasyöpäriskiin ja alentuneeseen munasarjasyöpäriskiin. Erään 44:ää tutkimusta hyödyntäneen meta-analyysin mukaan yhdistelmäehkäisyyn käyttö lisäsi rintasyövän riskiä tilastollisesti merkittävästi (OR 1,08; 95 % CI, 1,00–1,17, *p*-arvo < 0.001). (Gierisch ym. 2013.) Pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden ei ole tutkimuksissa havaittu lisäävän rintasyöpäriskiä, mutta pelkkiä progestiiniainvalmisteita käsitteleviä tutkimuksia on tehty huomattavasti vähemmän kuin yhdistelmäehkäisyä koskevia tutkimuksia, ja lisää tutkimusta tarvitaan (Samson ym. 2016).

Noin 5–10 prosenttia rintasyöivistä on selkeästi perinnöllisen komponentin aiheuttamia. Yleisimmin perinnöllistä rintasyöpää aiheuttava geenimutaatio on BRCA1- ja BRCA2-geeneissä. Kuitenkin myös muita geenejä on liitetty perinnölliseen rintasyöpäriskiin, kuten esimerkiksi korkean riskin mutaatiot geeneissä TP53, PTEN, STK11 ja CDH1. (Apostolou ja Fostira 2013.) Esimerkiksi BRCA1-mutaation kantajan

elinikäinen sairastumisriski rintasyöpään on noin 40–80 prosenttia ja BRCA2-mutaation kantajan 40–70 prosenttia (Huslab-ohjekirja).

2.2.3 Luokittelu

Rintasyövät voidaan luokitella molekyylibiologisesta näkökulmasta niiden hormonireseptorien ilmentymisen mukaan (taulukko 1). Rintasyövät voidaan jakaa hormonireseptoria ekspressoiviin (estrogeenireseptori (ER+) tai progesteronireseptori (PR+)), HER2-positiivisiin (ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2) ja kolmoisnegatiivisiin eli TNBC-rintasyöpiin (ER-, PR-, HER2-). Hormoniposiitit syövät voidaan edelleen jakaa luminaaliseen A-tyypin ja B-tyypin rintasyöpään. (Barzaman ym. 2020.)

Rintasyövät voidaan jakaa alatyyppeihin myös histologisen rakenteensa perusteella. Yleisimmät rintasyövän alatyypit ovat invasiivinen duktaalinen karsinooma (IDC) eli epäspesifisen tyypin invasiivinen karsinooma (carcinoma NST) sekä invasiivinen lobulaarinen (ILC) rintasyöpä. Invasiivisia duktaalisia karsinoomia on noin 40–70 % kaikista rintasyöivistä ja lobulaarisia 5–15 %. Harvinaisempia alatyyppejä ovat tubulaarinen, musinoottinen ja papillaarinen karsinooma, joista kukin kattaa noin 1–2 % kaikista rintasyöpätapauksista. (WHO Classification of Tumours of the Breast, 2012.) Lisäksi rinnassa esiintyy Pagetin tautia, joka on nännin ja areolan alueen adenokarsinooma.

Taulukko 1. Rintasyöpien molekyylibiologinen jaottelu hormonireseptoristatuksen mukaan (Breastcancer.org).

MOLEKULAARINEN ALATYYPPI	HORMONIRESEPTORISTATUS
Luminaalinen A-tyyppi	ER+, PR+, HER2-
Luminaalinen B-tyyppi (HER2+)	ER+, PR+/-, HER2+, Ki-67 tasolla ei väliä
Luminaalinen B-tyyppi (HER2-)	ER+, HER2- ja korkea Ki-67 tai PR-
HER2-positiivinen	ER-, PR-, HER2+
Kolmoisnegatiivinen eli TNBC	ER-, PR-, HER2-

2.2.4 Diagnostiikka

Rintasyövän diagnostiikassa hyödynnetään ns. kolmoisdiagnostiikkaa. Tämä tarkoittaa, että potilaalle, jolla epäillään rintasyöpää, tehdään rintojen kliininen tutkimus, mammografia ja ultraäänitutkimus, sekä kuvantamisen yhteydessä otettava paksuneulanäyte. Mikäli yksikin kolmoisdiagnostiikan tutkimuksesta herättää rintasyöpäepäilyn, tulee rintamuutos poistaa ja lähettää edelleen patologille tutkittavaksi. Magneettikuvantamisen sensitiivisyys on mammografiaa parempi, ja sitä voidaan joskus hyödyntää mammografian rinnalla. Etenkin nuorilla naisilla syöpä voi joskus jäädä mammografiassa havaitsematta, mutta se nähdään magneettikuvassa.

Kliiniseen tutkimukseen kuuluu rintojen ja rintojen ihon inspektio, sekä molempien rintojen huolellinen palpaatio. Rintasyövän merkinä voi olla myös iholla nähtävä haavauma, punoitus, ihottuma, tai poikkeava appelsiinin kuorta muistuttava ihon rakenne. Lisäksi nännin poikkeavaan vetäytymiseen ja mahdolliseen nännieritteeseen on tärkeää kiinnittää huomiota. Myös rinnoissa nähtäviin kyhmyihin ja mahdolliseen kokoeroon tulee kiinnittää huomiota. Kliiniseen tutkimukseen kuuluu myös kainaloiden imusolmukealueiden palpaatio olkavarren tuetussa lievässä abduktiossa. (Oppiportti, Syöpätautien oppikirja, 2013).

2.2.5 Hoito

Rintasyövän valittu hoitomuoto riippuu useista tekijöistä, kuten syövän levinneisyysasteesta, kasvaimen koosta, potilaan iästä sekä potilaan toiveista. Kirurginen hoito voi olla koko rinnan poisto eli mastektomia tai rinnan säästävä leikkaus. Lisäksi tapauksen mukaan voidaan antaa solunsalpaaja- tai sädehoitoa. Syövän levinneisyydestä saadaan tietoa mm. kainalon vartijaimusolmuketutkimuksella, jossa imusolmukeketjun ensimmäinen imusolmuke eli ns. vartijaimusolmuke paikannetaan radioaktiivisen merkkiaineen avulla, ja se poistetaan histologista tutkimusta varten. Aiemmin tehtiin enemmän kainaloevakuaatioita, joita on kuitenkin viime vuosina pyritty vähentämään siitä aiheutuneiden komplikaatioiden, kuten käden lymfedeman, vuoksi. Nykyisin ajatellaankin, ettei kainaloevakuaatioon tarvitse edetä, mikäli vartijaimusolmuke on normaali.

Mikäli rintasyöpä ei ole tehnyt metastaaseja imusolmukealueiden ulkopuolelle, aloitetaan hoito useimmiten leikkauksella. Leikkausta edeltävällä neoadjuvantti-solunsalpaajahoidolla voidaan pienentää kasvainta, jolloin mastektomian sijaan myös säästävä rintakirurgia voi tulla mahdolliseksi. Leikkauksen yhteydessä saadaan selville myös kasvaimen tarkka koko ja metastaattisten imusolmukkeiden lukumäärä. Nämä ovat tärkeitä ennustetta määrittäviä tekijöitä. Jos hoitomuodoksi on valikoitunut säästävä rintakirurgia, tulee rintaan antaa myös sädehoitoa, jotta affektoituneelle alueelle mahdollisesti jääneet syöpäsolut saataisiin tuhottua.

On myös mahdollista, että rintasyöpä on päässyt leviämään alueellisten imusolmukkeiden ulkopuolelle ilman, että tätä on havaittu levinneisyystutkimuksissa. Tämän vuoksi usein leikkauksen jälkeen potilaille annetaankin adjuvantti- eli liitännäislääkehoito. Osana liitännäishoitoa voidaan antaa myös HER-2-rakenteeseen kohdistuvaa täsmälääkehoitoa, mikäli syövän on todettu olevan HER-2-positiivinen tai sitä voimakkaasti ilmentävä. (Oppiportti, Syöpätautien oppikirja, 2013.)

Myös immunoterapiaa voidaan nykyisin hyödyntää useiden syöpien hoidossa, ja se on esimerkiksi levinneiden rintasyöpien eräs hoitovaihtoehto. Erityisesti heikkoennusteisen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon immunoterapia voisi tuoda uusia ratkaisuja. Aihetta ei kuitenkaan vielä kokonaisuudessaan tunneta. Esimerkiksi PD-L1-inhibiittorien monoterapiasta hyötyy vain pieni osa TNBC-potilaista. Yhdistelmäterapia saattaisikin parantaa hoidon tehokkuutta ja lisätä hoidosta hyötyvien osuutta, mutta lisää tutkimusta aiheesta tarvitaan. (Li ym. 2023.)

2.2.6 Ennuste

Eri rintasyöpätyyppien ennuste vaihtelee suuresti, mutta moniin muihin syöpiin verrattuna rintasyövän ennuste on varsin hyvä, riippuen kuitenkin taudin levinneisyydestä. Viiden vuoden kuluttua rintasyövän toteamisesta elossa on keskimäärin 91 % potilaista (American Cancer Society, 2022). Rintasyövän ennustearvioinnissa hyödynnetään tietoa taudin levinneisyydestä alueellisiin imusolmukkeisiin, verisuoniin tai imusuonistoon, sekä tietoa kasvaimen koosta, histologisesta graduksista, hormonireseptorien ilmentymisestä sekä mahdollisesta HER2-monistumasta. Esimerkiksi molekulaarisen jaottelun perusteella luminaalisten rintasyöpien ennuste on syöpätyypeistä parhain, A-tyypin vielä parempi kuin B-tyypin. HER2-monistuma puolestaan liittyy syövän aggressiivisuuteen, mutta siihen on

käytettävissä hyvä vasta-ainelääkehoito, joka parantaa sen ennustetta luminaalisten syöpien tasolle. Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi myös proliferaatio eli solujen jakautumisaktiivisuus on tunnettu rintasyövän ennustetekijä, ja metafaasi-anafaasi-säätelyn häiriöiden on osoitettu ennustavan rintasyöpäkuolemia, joskin TNBC:ssä tutkimustulokset proliferaation ennustemerkityksestä ovat kuitenkin ristiriitaisia. (Oppiportti, Patologia, 2021.)

Aggressiivisimpana rintasyöpätyypinä pidetään TNBC-syöpää, joka on tyypillisesti keskimääräistä nuorempien naisten rintasyöpätyyppi ja tavallisesti diagnosoitavaksi jo huonosti erilaistunut. TNBC-syöpäpotilaista on viiden vuoden kuluttua elossa keskimäärin 77 % (American Cancer Society, 2022). Lisäksi TNBC-syöpiin liittyy korkeampi riski etäpesäkkeiden muodostumiseen ja taudin uusiutumiseen. Tällä hetkellä kliinisessä käytössä ei ole molekulaariseen alatyypitykseen perustuvia TNBC-syöpien ennustearviomenetelmiä, sillä kliinisissä tutkimuksissa tyyppityksen perusteella valittujen hoitostrategioiden ei ole havaittu parantavan potilaiden ennustetta. (Zhao ym. 2020.) Nykyisin kolmoisnegatiivisten rintasyöpien hoitopäätökset perustuvatkin lähinnä perinteisiin rintasyövän ennustetekijöihin, kuten potilaan ikään diagnosoivaiheessa sekä syövän levinneisyyteen. Potilaan nuoren iän on havaittu kolminkertaistavan kuolleisuuden 49–57-vuotiaisiin potilaisiin verrattuna. (Vihervuori ym. 2022.) Proliferaation ennustemerkityksestä kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä on kirjallisuudessa ristiriitaisia tutkimustuloksia. Yksittäisen TNBC-potilaan taudinkulun ennustaminen on kuitenkin edelleen hyvin vaikeaa.

2.3 Solunjakautumisen merkitys malignissa solukossa

2.3.1 Syövän synty

Useat tekijät voivat johtaa karsinogeneesiin eli syövän syntyyn. Tällaisia tekijöitä kutsutaan karsinogeneeneiksi. Karsinogeneenejä ovat esimerkiksi säteilytyypeistä röntgensäteily, atomipartikkelisäteily ja ihosyövän tärkeänä aiheuttaja pidettävä UVB-säteily. Karsinogeneenejä ovat myös tietyt virukset, kuten kohdunkaulan syöpää aiheuttavat tietyt papilloomavirukset sekä maksasyöpää aiheuttavat B- ja C- hepatiittivirukset. Tärkeimpiä kemiallisia karsinogeneenejä ovat polysykliset hiilivedyt, aromaattiset amiinit, nitrosoamiinit, alkyloivat aineet kuten tietyt solunsalpaajat, sekä asbesti. Karsinogeenit voivat aiheuttaa

DNA-vaurioita, johtaa solunjakautumisen virheisiin ja sitä kautta jopa syövän syntyyn. Aihetta ei kuitenkaan vielä kokonaisuudessaan tunneta.

Syövän synnyn kannalta merkittävimpiä DNA-vaurioita ovat syöpägeenien alueelle osuvat vauriot. Syöpägeenit ovat normaaleja geenejä, jotka ohjaavat solun asianmukaista toimintaa. Onkogeenit ja kasvunrajoitegeenit ovat syöpägeenejä. DNA-vaurio onkogeenissä voi johtaa syöpäsolulle edullisten ominaisuuksien syntyyn, kun taas vaurio kasvunrajoitegeenissä voi estää sen normaalin toiminnan ja siten edistää syövän kasvua. Karsinogeenin aiheuttama DNA-vaurio eli mutaatio voi kuitenkin olla myös terveyden kannalta useimmiten merkityksetön pistemutaatio eli yhden emäsparin muutos, joka useimmiten johtaa vain viallisen proteiinin syntyyn, harvoin syöpään.

Syövän synnyn yhteydessä DNA:ssa tapahtuu myös epigeneettisiä muutoksia, joista tärkein on DNA:n metylaatio, jossa sytosiiniin liittyy metyyliiryhmä. Tällaisia metyloituneita sytosiineja esiintyy guansiinin kanssa vierekkäin, ja ne toistuvat useita kertoja muodostaen ns. CpG-saarekkeita. Normaaleissa soluissa ne eivät ole metyloituneita, mutta syöpäsoluissa geenien luentaa säätelevien promoottorialueilla sijaitsevien CpG-saarekkeiden hypermetylaatio johtaa geenien transkription vaimenemiseen. Tämä on merkittävä kasvunrajoitegeenin normaalin toiminnan eston mekanismi.

Normaalitilanteessa keho yrittää korjata muodostuneita DNA-vaurioita. Vastamuodostuneen DNA-juosteen virheelliset nukleotidit on mahdollista korjata ns. mismatch repair -korjauksella, ja DNA:n kahdentumisesta riippumattomia, laajempia vaurioita korjataan ns. nucleotide excision repair -korjauksella. Esimerkiksi tietyissä syövässä ilmenevät DNA:n lyhyet toistojaksot eli mikrosatelliitit ovat esimerkki häiriöstä, jota korjataan mismatch repair -tyypin korjauksella. Laajempien vaurioiden korjaukseen osallistuvat esimerkiksi N-glykosidaasit vaihtamalla yhden nukleotidin kaksisäikeisessä DNA:ssa, sekä guaniinidemetylaasi, joka poistaa pieniä DNA-addukteja. Korjausmekanismien lisäksi DNA:n eheydelle tärkeää on p53-kasvunrajoitegeenin normaali toiminta. P53 koordinoi apoptoosia ja solunjakautumista. (Oppiportti, Syöpätaudit, 2013.)

2.3.2 Syöpä ja solunjakautumisen virheet

Normaalisti solunjakautumiseen osallistuu useita kasvunrajoitegeenejä ja onkogeenejä, kuten p53 ja pBb (retinoblastoomaproteiini). Näissä tapahtuvat mutaatiot ovat hyvin merkityksellisiä syövän synnylle. Esimerkiksi kasvunrajoitegeeni p53:n mutaatiot ovat hyvin

yleisiä ihmisen syövässä, ja johtavat usein p21:n transkription estymiseen. Normaalitytilanteessa DNA-vaurion ilmetessä kasvurajoiteproteiini p53 käynnistäisi p21-proteiinin transkription. P21 on G1-vaiheen CDK:iden kanssa interaktioiva proteiini, joka estää solusyklin jatkumista estämällä pRb:n fosforylaation vaadittavien CDK:iden aktivaation. Mutatoitunut p53 voi kuitenkin p21 transkription estyessä ja pRb:n fosforyloitessa johtaa solusyklin normaaliin jatkumiseen ja DNA-vaurion kulkeutumiseen syklissä eteenpäin. (Wenzel ja Singh 2018.) Käytännössä tuumorisuppressio siis menetetään syövässä. Aihe on kuitenkin edelleen aktiivisen tutkimuksen kohteena.

Myös MDM2-onkogeeni (murine double minute-2) on tärkeä solun toimintaa säätelevä proteiini, jonka poikkeavuuksia on havaittu syövässä. MDM2, p53:n kohdegeeni, on E3-ubikitiiniligaasi ja toimii p53:n negatiivisena säätelijänä. Siispä MDM2:n ilmentyminen vähentää p53:n tasoa ja toimintaa. Useissa syövässä, kuten rintasyövässä, tavataan MDM2:n monistumaa. Tutkimukset ovat osoittaneet MDM2:lla olevan myös p53:sta riippumattomia onkogeenisiä toimintoja. Se osallistuu esimerkiksi apoptoosin, proliferaation ja kasvainmetastasoinnin ja -invaasion kontrollointiin. MDM2 voi myös interaktoida pRb:n kanssa estäen sen toimintaa. (Zhao ym. 2014.)

Solusyklin laaduntarkastuspisteissä on myös havaittu poikkeavuuksia syövässä. G1/S-transitioon osallistuvan sykliini D1 -proteiinin ilmentymisen on osoitettu olevan korostunutta useissa syövässä, esimerkiksi rintasyövässä. Sykliini D1 vaikuttaa pRb:n toimintaan sitoutumalla pRb:tä fosforyloivien CDK4:n ja CDK6:n kanssa. (Wenzel ja Singh 2018).

Myös useissa sentrosomiin liittyvissä G2/M-säätelijöissä on havaittu poikkeavuuksia maligniteeteissa. G2/M-tarkastuspiste on syöpäsoluissa myös hyvin usein aktiivisena karsinogeneesiin liittyvien DNA-vaurioiden vuoksi. (Wang ym. 2009.)

Syöpäsoluissa esiintyy hyvin usein aneuploidiaa, eli solussa on poikkeava määrä kromosomeja. Kromosomisella instabiliteetilla tarkoitetaan kromosomipoikkeavuuksien, kuten duplikaatioiden tai deleetioiden suurentunutta ilmaantumisenopeutta. Tällaisten DNA-virheiden ilmaantuminen johtaa tytärsolujen DNA:n poikkeavaan jakautumiseen, mikä voi johtaa aneuploidiaan. Erään teorian mukaan kromosomien osien tai kokonaisten kromosomien puuttuminen solusta tarkoittaa myös tärkeiden geenien, kuten kasvurajoitegeenien puuttumista, mikä puolestaan voi johtaa

malignin solukon kehittymiseen. (Wenzel ja Singh 2018.) Aneuploidian on myös havaittu liittyvän SAC-tarkastuspisteen poikkeavaan aktiviteettiin (Marques ym. 2015).

Tärkeä havainto kuitenkin on, että solusyklin ja -jakautumisen laaduntarkastuspisteiden keskeiset toiminnot säilyvät muuttumattomina syöpäsoluissa, eikä niissä usein tavata mutaatioita. Laaduntarkastuspisteiden vakavat mutaatiot ja täydellinen toimimattomuus johtaisi syöpäsolun kuolemaan. (Matthews ym. 2022.)

Myös rintasyövässä tapahtuu edellä mainittuja solunjakautumisen virheitä. Rintasyövälle tyypillisiä muutoksia ovat laaja kromosominen instabiliteetti, johon liittyy mutaatioita, kromosomien rakenteellisia muutoksia ja kopiolumuutoksia. Kromosominen instabiliteetti rintasyövässä johtuu useista tekijöistä, kuten DNA:n kahdennuksen ja transkription virheistä, poikkeavuuksista DNA-vaurioiden korjauksessa, kromosomien segregaatiossa ja telomeerien ylläpidossa. On myös havaittu, että lähes puolissa rintasyöpätapauksissa esiintyy koko genomin kahdentumista, mikä viittaa tetraploidian olevan eräs aneuploidian välivaihe rintasyövissä. (Duijf ym. 2019.) Lisäksi esimerkiksi puutteellista SAC-tarkastuspisteen säätelyä on havaittu rintasyövässä, ja SAC-komponentit saattaisivatkin tarjota tulevaisuudessa mahdollisuuksia rintasyövän hoitoon (Marques ym. 2015).

2.3.3 Proliferaation ja metafaasi-anafaasi -siirtymän merkitys rintasyövässä

Syöpäsolujen jakautumisaktiivisuus on tärkeä ennusteeseen vaikuttava tekijä syövissä, myös rintasyövässä. Proliferaatio ja sen osoitukseen kliinisessä työssä käytettävä Ki-67-biomarkkeri ennustavatkin rintasyövän keskimääräistä taudinkulkua. TNBC:n osalta tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia, sillä eräiden tutkimusten mukaan proliferaatiolla on TNBC:ssä ennustemerkitystä, kun taas toiset tutkimukset eivät ole tällaista yhteyttä havainneet. Joidenkin tutkimusten mukaan proliferaation ennustemerkitys TNBC:ssä on riippuvainen esimerkiksi iästä sekä muista ennustetekijöistä. Esimerkiksi eräässä tutkimuksessa Ki-67 ei onnistunut ennustamaan selviytymistä TNBC:stä ($p=0.07$), mutta osoittautui tilastollisesti merkitseväksi, kun iän voimakas ennusteellinen vaikutus poistettiin analyysistä (Vihervuori ym. 2022). Zhangin ja työtoverien (2021) tutkimuksessa p53:n ja Ki-67:n ilmentyminen paransi TNBC-potilaiden ennustetta tehostamalla syöpäsolukon herkkyyttä kemoterapialle. Erään tutkimuksen mukaan voimakas Ki-67:n ilmentyminen oli huono ennustetekijä kliinisessä käytössä olevien soluproliferaation raja-

arvojen perusteella, mutta erittäin korkea Ki-67-ilmentyminen (> 40 % syöpäsoluista) ennusti tilastollisesti merkitsevällä tavalla taudin uusiutumista ja kuolemanriskiä (Wu ym. 2016). Wangin ja työtoverien (2016) tutkimuksen perusteella korkea Ki-67 ilmentymää voisi hyödyntää itsenäisenä ennustetekijänä, joka lisäsi riskin sekä taudin uusiutumalle että rintasyöpäkuolemalle noin kolminkertaiseksi. Eräiden tutkimusten mukaan korkea Ki-67-ilmentymä on hyödyllisempi ennustetekijä nuorten, alle 40- tai 50-vuotiaiden, kuin iäkkäämpien TNBC-potilaiden ryhmässä (Zenzola ym. 2018, Hao ym. 2016). Kirjallisuuden perusteella vaikutelmaksi jää, että Ki-67-ilmentymä yksinään ei riittävän luotettavasti ennusta TNBC:n taudinkulkua mutta voisi tehostaa vakiintuneiden ennustetekijöiden, kuten kasvaimen koon ja imusolmukestatuksen ennustevaikutusta (Yue ym. 2016).

Myös metafaasi-anafaasi-siirtymää säätelevässä SAC-tarkastuspisteessä voidaan havaita muutoksia syöpäsoluissa. Täydellinen SAC-tarkastuspisteen toimimattomuus johtaa solun kuolemaan, mutta tuumorisolusta on löydetty lievempiä tarkastuspistettä säätelevien proteiinien vikoja, jotka eivät johda solun kuolemaan. Poikkeavuudet SAC:ia säätelevissä proteiineissa voivat johtaa poikkeavaan kromosomien segregatioon ja sitä kautta aneuploidiaan; näissä tilanteissa etenemistä anafaasiin ei siis esty normaalisti. Tästä syystä poikkeavia kromosomimääriä tavataan usein syövissä. (Wenzel ja Singh 2018.) Esimerkiksi metafaasi-anafaasi-säätelijäproteiini Cdc20:n monistumaa on tavattu lukuisissa eri ihmisen syövissä. Cdc20:n monistuma mahdollistaa SAC-tarkastuspisteen ohittamisen ja mitoottisesta vaiheesta poistumisen johtaen genomiseen instabiliteettiin. (Schrock ym. 2020.)

Tutkimuksissa on myös havaittu, että syöpäsolut saattavat olla riippuvaisempia SAC-tarkastuspisteestä kuin normaalit solut. Syöpäsolujen on myös havaittu viipyvän metafaasissa jopa kolmesta viiteen kertaa pidemmän ajan kuin normaalien solujen. (Matthews ym. 2022.)

Separaasilla on tärkeä rooli siirtymässä anafaasiin, ja normaalisti sen toiminta on tarkkaan säädelyä. Säätelyn virheet aiheuttavat aneuploidiaa ja genomien instabiliteettia, jotka pahimmillaan aiheuttavat syöpää (Luo ja Tong 2021). Syövissä usein tavattava separaasin monistuma tukee malignin solukon kehittymistä, eli separaasi käytännössä käyttäytyy onkogeenin tapaan (Repo 2020).

2.4 Sekuriini ja separaasi rintasyövässä

2.4.1 Sekuriinin ennustemerkitys rintasyövässä

Sekuriinia ilmentävien solujen osuudella syöpäsoluista tiedetään olevan yhteys rintasyövän ennusteeseen. Eräissä tutkimuksissa havaittiin sekuriinin immunoekspressiota keskimäärin 8,3 % maligneista rintasyöpäsoluista, kun normaalissa solukossa sekuriinin immunoreaktiota havaittiin vain yksittäisissä soluissa (< 1 %). Suuri sekuriinia ilmentävien solujen osuus (≥ 10 % syöpäsoluista) viittasi 2,7-kertaiseen rintasyövän mortaliteetin kasvuun ($p < 0.001$, CI 1.6–2.7). Kun analyysissä otettiin huomioon myös imusolmukestatus, kasvaimen koko ja histologinen luokka, sekuriinilla havaittiin olevan itsenäistä ennustevaikutusta (HR 2.4, $p < 0.001$, CI 1.5–3.8). (Gurvits ym. 2016.) Rintasyöpäkuoleman riskin on havaittu olevan lähes yhtä suuri niiden potilaiden välillä, joilla on runsaasti sekuriinia ilmentäviä kasvaimia tai kainaloimusolmukemetastaaseja (HR 2.5 ja 2.6, $p < 0.001$) (Repo ym. 2020). Korkea sekuriiniekspressio rintasyövässä ennusti myös jopa 9,8-kertaista riskiä aneuploidiselle DNA:lle ($p = 0.0007$) (Karra ym. 2012).

Erityisesti TNBC:ssä korkeat Cdc20:n ja sekuriinin immunoekspressiot viittasivat todella lyhyeen, keskimäärin 2,4 vuoden elinaikaennusteeseen (Karra ym. 2014). Lisäksi matala cdc27:n immunoekspressio yhdessä korkean sekuriinin ilmentymisen kanssa tunnisti suuressa kuolemanvaarassa olevat rintasyöpäpotilaat (Talvinen ym. 2013). TNBC:ssä myös CD8+ -T-solut sekä TIL:t (tumor infiltrating lymphocyte), jotka kumpikin vahvasti liittyvät sekuriiniin ja separaasiin, ennustivat yli kaksinkertaista riskiä (Vihervuori ym. 2019). Sekuriinin havaittiin myös mahdollisesti tuovan lisäarvoa ki67:n ennustearvoon invasiivissa huonon ennusteen rintasyövissä (Talaat ym. 2019).

Sekuriinin itsenäinen ennustearvo rintasyövässä on havaittu jo aikaisemmissa tutkimuksissa. Eräissä tutkimuksissa huomattiin, että etenkin usean muuttujan analyysissä, joka sekuriinin immunopositiivisuuden lisäksi otti huomioon kainaloimusolmukestatuksen, potilaan iän sekä kasvaimen koon diagnoosihetkellä, kuolemanriski oli invasiivisessa duktaalisisessa rintasyövässä 13,1-kertainen, kun Ki-67-positiivisuus oli matala (Talvinen ym. 2009). Jo vuonna 2005 huomattiin sekuriinin monistuvan rintasyövässä ja sen liittyvän metastaattiseen leviämiseen ja imusolmukeinvaasioon (Ogbagabriel ym. 2005). Samana vuonna havaittiin, että APC7:n (anaphase-promoting complex-7) alentunut ilmentyminen oli invasiivisia duktaalisia karsinoomia tutkittaessa sitä yleisempää, mitä huonompi rintasyövän

ennuste oli (Park ym. 2005). Normaalisti APC osallistuu sekuriinin ubiquitinaatioon ja anafaasin käynnistymiseen.

Rintasyövässä sekuriinin kertymisen syöpäsoluihin on havaittu olevan yhteydessä GSK3 β -inaktivaatioon (glycogen synthase kinase-3 β). Normaalisti GSK3 β edistää sekuriinin proteolyysia fosforyloimalla sitä (Mora-Santos ym. 2011).

Myös sekuriinin subsellulaarisella sijainnilla on havaittu olevan merkitystä rintasyövän ennusteeseen (Gurvits ym. 2016). Tutkimuksessa sekuriini ilmentyi pääosin sytoplasmassa (38 % syöpäsoluista). Sytoplasmista sekuriinia ilmentävistä syöpäsoluista suurin osa (68 %) edusti histologisesti luokan 3 kasvaimia. Rintasyövän mortaliteetti oli 1,6-kertainen potilailla, joilla sekuriiniekspressio tapahtui pääosin syöpäsolujen sytoplasmassa.

2.4.2 Separaasin ennustemerkitys rintasyövässä

Myös separaasilla on havaittu olevan itsenäistä ennustearvoa rinnan maligniteeteissa. Separaasin on havaittu immunoekspressoituvan rintasyövissä lähinnä tumassa, kun normaalissa rintakudoksessa se ilmentyy diffuusisti epiteelisolujen tumassa ja sytoplasmassa, sekä satunnaisesti ympäröivissä stroomasoluissa. Tutkimuksen aineistossa separaasipositiivisuutta havaittiin 31 %:ssa rintasyöivistä (Repo ym. 2016).

Separaasin tumallisen ilmentymisen havaittiin kaksinkertaistavan rintasyöpäkuoleman riskin, kun kyseessä oli yhden muuttujan analyysi ($p < 0.0004$, CI 1.4–3.0). Luminaalisissa rintasyövissä separaasin ilmentyminen merkitsi 5,7-kertaista riskiä ($p = 0.002$, CI 1.9–17.2). Kaikista suurin ennustevaikutus luminaalisten rintasyöpien kuolemanriskiin saatiin yhdistämällä separaasi sekuriiniin ja kainaloimusolmukestatukseen (HR 6.2, $p = 0.0006$, CI 3.2–82.6) (Repo ym. 2020). Verrattaessa potilaita, joiden syöpäsolumitoosit ekspressoivat separaasia potilaisiin ilman separaasi-ilmentymistä, havaittiin jopa 11,3 vuoden ero rintasyövästä selviytymisestä (Gurvits ym. 2017).

Separaasi-inhibiittorien (sepiinien) on huomattu tuovan mahdollisuuksia syöpäterapiaan. Sepiini-1 voi inhiboida ihmisperäisten syöpäsolulinjojen sekä hiirille tehtyjen rintasyöpäkasvainsiirteiden kasvua indusoimalla apoptoosia ja estämällä solunjakautumista (Zhang ym. 2014).

Separaasista tehty lääkekehitys on osoittanut separaasispesifien inhibiittorien tunnistamisen olevan mahdollista, mikä voisi tulevaisuudessa mahdollistaa kliinisesti merkittävien separaasia inhiboivien lääkkeiden kehittämisen (Henske ym. 2019).

3. POHDINTA

Solunjakautuminen on monimutkainen prosessi, ja pahimmillaan siinä tapahtuvat virheet voivat johtaa malignin solukon, kuten rintasyöpäsolukon kehittymiseen. Rintasyöpä on suomalaisnaisten yleisin syöpä, mutta viime vuosikymmenien syöpähoitojen kehittyminen on parantanut sen ennustetta huomattavasti. Viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta jopa yli yhdeksän kymmenestä potilaasta on vielä elossa. Kuitenkin potilaita kuolee nykyaikanakin rintasyöpään ja etenkin kolmoisnegatiivisen rintasyövän ennuste on verrattain heikko. Yhä tarvitaan lisää tutkimusta aiheesta kuolleisuuden vähentämiseksi entisestään.

Nykyään rintasyövän ennustetta arvioidaan lähinnä kasvaimen koon, metastaasien, HER2-onkogeenin, hormonireseptorien ja kasvainsolujen jakautumisaktiivisuuden perusteella. Myös proliferaatio ja rutiininomainen Ki67 ovat rintasyövän ennustetekijöitä yleensä, mutta TNBC:n osalta kirjallisuudessa ei ole yksiselitteisiä tuloksia. Metafaasi-anafaasi-säätelijät voisivatkin mahdollisesti parantaa proliferaation ennustemerkitystä TNBC:ssä, sillä separaasilla on havaittu olevan itsenäistä ennustearvoa rinnan maligniteeteissa. Lisäksi sekuriinin itsenäinen ennustearvo rintasyövässä on havaittu jo aikaisemmissa tutkimuksissa, sekä sekuriinia ilmentävien solujen osuudella syöpäsoluista tiedetään olevan yhteys rintasyövän ennusteeseen.

Tulevaisuudessa metafaasi-anafaasi-säätelijöitä, kuten sekuriinia ja separaasia voitaisiin mahdollisesti käyttää apuna rintasyövän tarkemmassa diagnostiikassa ja ennustearvioinnissa. Sepiineillä on havaittu olevan syöpäsolulinjojen kasvua inhiboivaa vaikutusta, sekä sekuriinilla että separaasilla on havaittu rintasyövän itsenäistä ennustearvoa. Tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta kliinisestä näkökulmasta, jotta voidaan selvittää näiden mahdollista hyötyä potilaan hoitopäätöksissä. Myös muista rintasyövän biomarkkereista on tehty tutkimusta, mutta jatkossakin on yhä tarpeen kartoittaa mahdollisuuksia uusien biomarkkereiden tunnistamiseen rintasyövässä. Erityisesti hoidollisesti haastava kolmoisnegatiivinen rintasyöpä voisi hyötyä uusien biomarkkereiden tunnistamisesta. Lisäksi separaasista tehdään lääkekehitystä, joka on osoittanut separaasispesifisten inhibiittorien tunnistamisen olevan mahdollista, mikä voisi tulevaisuudessa mahdollistaa kliinisesti merkittävien separaasia inhiboivien lääkkeiden kehittämisen.

4. LÄHTEET

- Agnoli, C., Berrino, F., Abagnato, C.A., Muti, P., Panico, S., Crosignani, P., Krogh, V., 2010. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20, 41–48.
- American Cancer Society, Cancer facts & figures, 2022, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf> (luettu 16.12.2022)
- Apostolou, P., Fostira, F., 2013. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013, 747318.
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M.H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., Farahmand, L., 2020. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol* 84, 106535.
- Breast Cancer Awareness Month 2021 – IARC, <https://www.iarc.who.int/featured-news/breast-cancer-awareness-month-2021/> (luettu 24.10.2022).
- Breastcancer.org – Molecular Subtypes of Breast Cancer, <https://www.breastcancer.org/types/molecular-subtypes> (luettu 24.1.2023).
- Chen, W.Y., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Willett, W.C., 2011. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 306, 1884–1890.
- Duijf, P.H.G., Nanayakkara, D., Nones, K., Srihari, S., Kalimutho, M., Khanna, K.K., 2019. Mechanisms of Genomic Instability in Breast Cancer. *Trends in Molecular Medicine* 25, 595–611.
- Foster, D.A., Yellen, P., Xu, L., Saqcena, M., 2010. Regulation of G1 Cell Cycle Progression. *Genes Cancer* 1, 1124–1131.
- Gierisch, J.M., Coeytaux, R.R., Urrutia, R.P., Havrilesky, L.J., Moorman, P.G., Lowery, W.J., Dinan, M., McBroom, A.J., Hasselblad, V., Sanders, G.D., Myers, E.R., 2013. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22, 1931–1943.
- Gurvits, N., Löyttyniemi, E., Nykänen, M., Kuopio, T., Kronqvist, P., Talvinen, K., 2017. Separase is a marker for prognosis and mitotic activity in breast cancer. *British journal of cancer* 117, 1383–1391.
- Gurvits, N., Repo, H., Löyttyniemi, E., Nykänen, M., Anttinen, J., Kuopio, T., Talvinen, K., Kronqvist, P., 2016. Prognostic implications of securin expression and sub-cellular localization in human breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 39, 319–331.
- Hao, S., He, Z.-X., Yu, K.-D., Yang, W.-T., Shao, Z.-M., 2016. New insights into the prognostic value of Ki-67 labeling index in patients with triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 7, 24824–24831.
- Henschke, L., Frese, M., Hellmuth, S., Marx, A., Stemmann, O., Mayer, T.U., 2019. Identification of Bioactive Small Molecule Inhibitors of Separase. *ACS Chem. Biol.* 14, 2155–2159.
- HUSLAB - Periytyvä rinta- ja munasarjasyöpäalttiut, BRCA1- ja BRCA2-geenien suomalaisten mutaatioiden tutkimus, verestä, <https://huslab.fi/ohjekirja/20532.html> (luettu 27.10.2022).
- Juríková, M., Danihel, L., Polák, Š., Varga, I., 2016. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta Histochemica* 118, 544–552.

- Karra, H., Pitkänen, R., Nykänen, M., Talvinen, K., Kuopio, T., Söderström, M., Kronqvist, P., 2012. Securin predicts aneuploidy and survival in breast cancer. *Histopathology* 60, 586–596.
- Karra, H., Repo, H., Ahonen, I., Löyttyniemi, E., Pitkänen, R., Lintunen, M., Kuopio, T., Söderström, M., Kronqvist, P., 2014. Cdc20 and securin overexpression predict short-term breast cancer survival. *British journal of cancer* 110, 2905–2913.
- Lakhani, SR, Ellis, I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H. and van de Vijver, M J (Eds) (2012) WHO Classification of Tumours of the Breast, IARC.
- Lara-Gonzalez, P., Westhorpe, F.G., Taylor, S.S., 2012. The Spindle Assembly Checkpoint. *Current Biology* 22, R966–R980.
- Li, L., Zhang, F., Liu, Z., Fan, Z., 2023. Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Combination Strategies to Improve Outcome. *Cancers (Basel)* 15, 321.
- Luo, S., Tong, L., 2021. Structure and function of the separase-securin complex. *Subcell Biochem* 96, 217–232.
- Luo, S., Tong, L., 2018. Structural biology of the separase-securin complex with crucial roles in chromosome segregation. *Curr Opin Struct Biol* 49, 114–122.
- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., Boyle, P., 2015. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 154, 213–224.
- Malumbres, M., 2014. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol* 15, 122.
- Malumbres, M., Barbacid, M., 2009. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 9, 153–166.
- Marques, S., Fonseca, J., Silva, P.M.A., Bousbaa, H., 2015. Targeting the spindle assembly checkpoint for breast cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets* 15, 272–281.
- Matthews, H.K., Bertoli, C., de Bruin, R.A.M., 2022. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 74–88.
- McIntosh, J.R., Molodtsov, M.I., Ataullakhanov, F.I., 2012. Biophysics of mitosis. *Q Rev Biophys* 45, 147–207.
- McPherson, K., Steel, C.M., Dixon, J.M., 2000. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321, 624–628.
- Mora-Santos, M., Limón-Mortés, M.C., Giráldez, S., Herrero-Ruiz, J., Sáez, C., Japón, M.Á., Tortolero, M., Romero, F., 2011. Glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) negatively regulates PTTG1/human securin protein stability, and GSK3beta inactivation correlates with securin accumulation in breast tumors. *J Biol Chem* 286, 30047–30056.
- Ogbagabriel, S., Fernando, M., Waldman, F.M., Bose, S., Heaney, A.P., 2005. Securin is overexpressed in breast cancer. *Mod Pathol* 18, 985–990.
- Oppiportti, Patologia, Rintasyövän ennusteelliset tekijät, 2021.
- Oppiportti, Syöpätaudit, Rintasyövän diagnostiikka: kliininen tutkimus, Rintasyöpä, leikkaus ja sädehoito, Säteily syövän aiheuttajana, Kemiallinen karsinogeneesi, Virukset syövän aiheuttajana, Syöpägeenit, DNA-vauriot ja mutaatiot syövän synnyssä, Epigeneettiset mekanismit syövän synnyssä, DNA-vaurioiden korjausmekanismit syövän synnyssä, 2013.

- Park, K.-H., Choi, S.-E., Eom, M., Kang, Y., 2005. Downregulation of the anaphase-promoting complex (APC)⁷ in invasive ductal carcinomas of the breast and its clinicopathologic relationships. *Breast Cancer Res* 7, R238-247.
- Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J.J., Friedman, E.R., Slingerland, J.M., 2017. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 67, 378–397.
- Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F., Zwahlen, M., 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371, 569–578.
- Repo, H., 2020. Securin-related cell proliferation in breast cancer prognosis. Väitöskirja. Turun Yliopisto, biolääketieteen laitos. 131 s.
- Repo, H., Loyttyniemi, E., Kurki, S., Kallio, L., Kuopio, T., Talvinen, K., Kronqvist, P., 2020. A prognostic model based on cell-cycle control predicts outcome of breast cancer patients. *BMC cancer* 20, 558–558.
- Repo, H., Löytyniemi, E., Nykänen, M., Lintunen, M.M., Karra, H., Söderström, M., Kuopio, T., Kronqvist, P., 2015. Expression of cohesin subunit SA2 predicts breast cancer survival. *Annals of oncology* 26, iii15–iii15.
- 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 Res Treat* 155, 3–12.
- Schrock, M.S., Stromberg, B.R., Scarberry, L., Summers, M.K., 2020. APC/C ubiquitin ligase: functions and mechanisms in tumorigenesis. *Semin Cancer Biol* 67, 80–91.
- Suomen Syöpärekisteri, Syöpä 2020 -raportti ja syöpätilastosovellus, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/> (luettu 27.10.2022)
- Talaat, I.M., Hamoudi, R.A., Soliman, N.M., Oweiss, N.Y., Omar, A.M., 2018. Correlation of Securin and Ki67 in Invasive Breast Carcinoma. *The FASEB Journal* 32, 151.1-151.1.
- Talvinen, K., Karra, H., Hurme, S., Nykänen, M., Nieminen, A., Anttinen, J., Kuopio, T., Kronqvist, P., 2009. Securin promotes the identification of favourable outcome in invasive breast cancer. *British journal of cancer* 101, 1005–1010.
- Talvinen, K., Karra, H., Pitkänen, R., Ahonen, I., Nykänen, M., Lintunen, M., Söderström, M., Kuopio, T., Kronqvist, P., 2013. Low cdc27 and high securin expression predict short survival for breast cancer patients. *APMIS : acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica* 121, 945–953.
- Vihervuori, H., Autere, T.A., Repo, H., Kurki, S., Kallio, L., Lintunen, M.M., Talvinen, K., Kronqvist, P., 2019. Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8⁺ T cells predict survival of triple-negative breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* 145, 3105–3114.
- Vihervuori, H., Korpinen, K., Autere, T.A., Repo, H., Talvinen, K., Kronqvist, P., 2022. Varying outcomes of triple-negative breast cancer in different age groups—prognostic value of clinical features and proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 196, 471–482.
- Wang, W., Wu, J., Zhang, P., Fei, X., Zong, Y., Chen, X., Huang, O., He, J.-R., Chen, W., Li, Y., Shen, K., Zhu, L., 2016. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 7, 31079–31087.

- Wang, Y., Ji, P., Liu, J., Broaddus, R.R., Xue, F., Zhang, W., 2009. Centrosome-associated regulators of the G2/M checkpoint as targets for cancer therapy. *Mol Cancer* 8, 8.
- Watkins, E.J., 2019a. Overview of breast cancer. *JAAPA* 32, 13–17.
- Wenzel, E.S., Singh, A.T.K., 2018b. Cell-cycle Checkpoints and Aneuploidy on the Path to Cancer. In *Vivo* 32, 1–5.
- Wu, Q., Ma, G., Deng, Y., Luo, W., Zhao, Y., Li, W., Zhou, Q., 2019. Prognostic Value of Ki-67 in Patients With Resected Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 9, 1068.
- Yue, Y., Astvatsaturyan, K., Cui, X., Zhang, X., Fraass, B., Bose, S., 2016. Stratification of Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Using Combinatorial Biomarkers. *PLoS One* 11, e0149661.
- Zenzola, V., Cabezas-Quintario, M.A., Arguelles, M., Pérez-Fernández, E., Izarzugaza, Y., Correa, A., García-Foncillas, J., 2018. Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol* 20, 1448–1454.
- Zhang, G., Shi, Z., Liu, L., Yuan, H., Pan, Z., Li, W., Tao, Y., Huang, Z., Huang, X., Lin, C., 2021. The prognostic relevance of p53 and Ki-67 to chemotherapy sensitivity and prognosis in triple-negative breast cancer. *Transl Cancer Res* 10, 1082–1087.
- Zhang, N., Scorsone, K., Ge, G., Kaffes, C.C., Dobrolecki, L.E., Mukherjee, M., Lewis, M.T., Berg, S., Stephan, C.C., Pati, D., 2014. Identification and Characterization of Separase Inhibitors (Sepins) for Cancer Therapy. *J Biomol Screen* 19, 878–889.
- Zhao, S., Ma, D., Xiao, Y., Li, X., Ma, J., Zhang, H., Xu, X., Lv, H., Jiang, W., Yang, W., Jiang, Y., Zhang, Q., Shao, Z., 2020. Molecular Subtyping of Triple-Negative Breast Cancers by Immunohistochemistry: Molecular Basis and Clinical Relevance. *Oncologist* 25, e1481–e1491.
- Zhao, Y., Yu, H., Hu, W., 2014. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 46, 180–189.