

Jussi Nikkola, Tiina Jokela ja Toni Seppälä

Miten ja miksi syöpä leviää?

Metastaattinen syöpä on edelleen suurelta osin parantumaton ja suurin syy syöpään liittyviin kuolemiin. Viime vuosikymmeninä potilaiden ennuste on parantunut useiden kiinteiden syöpien osalta ja kohdataan entistä enemmän myöhäisiä tautiuusiutumia. Syövän leviäminen on monimutkainen prosessi, jossa osa syöpäsoluista kehittää ominaisuuksia, jotka mahdollistavat niiden paikallisen invaasion, intravasaa-tion vereen tai imuteihin, selviytymisen verenkierrossa, ekstravasaation kohdekudoksiin, eloonjäämisen uudessa ympäristössä ja lopulta metastaattisen kasvun. Jokainen näistä vaiheista perustuu kasvainsolu-jen erityisiin ominaisuuksiin sekä vuorovaikutukseen isännän lähtö- ja kohdekudoksen mikroympäristö-jen ja immuunijärjestelmän kanssa. Vaikka kasvainsoluihin kohdistuva immuunivaste poistaa useimmat varhaisista primaarisista ja metastaattisista leesioista, kasvaimen ja sen mikroympäristön erittämät tekijät voivat mobilisoida ja aktivoida syöpäsoluja missä tahansa syövän kehityksen vaiheessa.

Kun syöpäsolut siirtyvät eteenpäin synty-mäpaikastaan ja kolonisoivat uusia ku-doksia, ne muodostavat etäpesäkkeitä. Aiemmin leviämistä on pidetty syövän myö-häisenä vaiheena (1). Nykyään vakiintuneen käsityksen mukaan syöpäsolut voivat lähteä jo varhaisessa vaiheessa liikkeelle (disseminoitua) alkuperäisestä kasvaimesta muualle elimistöön, jopa jo ennen kuin alkuperäistä kasvainta on edes mahdollista nyky menetelmin todeta (etä-pesäkkeen näkymätön vaihe) (2).

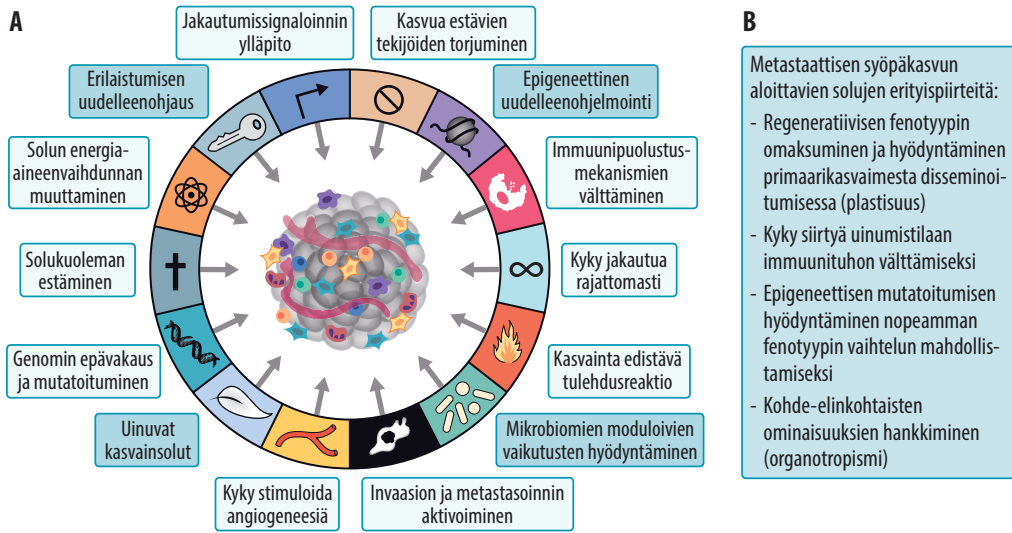
Valtaosa lähtevistä syöpäsoluista tuhoutuu stressitekijöiden vaikutuksesta eikä onnistu aloittamaan metastaattista kasvua. Jos disse-minoituneet solut kuitenkin onnistuvat pää-semään muihin kudoksiin ja selviytymään, ne voivat aktivoitua ja aloittaa metastaattisen kasvun missä tahansa syövän kehitysvaiheessa saavutettuaan sopivat ominaisuudet ja olosuh-teet (2,3). Syövän leviämistä ei siksi voida aina välttää yksinomaan varhaisella havaitsemisella tai pelkkään primaarikasvaimen kohdistuvalla hoidolla.

Syöpäsolujen on käytävä läpi riittävät muu-tokset saavuttaakseen metastaattisen potentiaa-lin ja kyetäkseen muodostamaan etäpesäkkeen kaukasiin elimiin (metastaattinen kaskadi)

(4). Oleellinen tekijä on kasvaimesta lähtenei-den syöpäsolujen kyky siirtyä uinumistilaan (dormancy), kunnes solujen mikroympäristö on suotuisa aktivoimaan ne uudelleen (5).

Kehitykseen vaikuttavat myös kasvainmik-roympäristön muut solut, soluväliaineen raken-ne sekä kasvaimen kohdistuvat fysikaaliset ja kemialliset tekijät (6,7). Immuunijärjestelmällä on tärkeä rooli lähes jokaisessa metastaattisen kaskadin vaiheessa syöpäsolujen tunnistamisessa ja niiden kasvun rajoittamisessa.

Metastaattiseksi levinnyt syöpä on usein pa-rantumaton ja aiheuttaa 90 % syöpäkuolleisuu-desta (8). Arviolta 5 % länsimaisesta väestöstä on parhaillaan syöpähoidossa tai -seurannassa (2). Viime vuosikymmeninä kiinteiden syö-pien viisivuotisenennusteet ovat muutamaa poik-keusta lukuun ottamatta parantuneet pääosin varhaisemman diagnostiikan, parantuneiden leikkaus- ja sädehoitotulosten sekä liitän-näishoitojen vuoksi. Vaikuttaa, että myöhäisiä tautiuusiutumia todetaan useammin etenkin silloin, kun aikaistusharha pitkittää taudin alku-vaihetta. Eloonjäämisen parantamiseksi täytyy ymmärtää metastasoinnin taustalla olevia me-kanismeja, jotta interventiot syöpäsoluja ja kas-vupaikkoja vastaan olisivat mahdollisia.



KUVA 1. A) Syövän tunnuspiirteet (10). Syövän kehittyminen tapahtuu erilaisten geneettisten ja epigeneettisten muutosten kautta syöpätyypistä ja yksilöstä riippuen. Syöpäkasvaimilla on kuitenkin yhteisiä tunnuspiirteitä, jotka ovat edellytyksiä tai seurauksia solujen hallitsemattomasta kasvusta ja kasvaimen olosuhteista. Syöpäsolujen täytyy sietää solukuolemaa aiheuttavat tekijät, kuten kudoksen arkkitehtuurin rikkoutuminen, hapenpuute ja kahdentumisstressi. Kasvua ylläpitääkseen syöpäkasvain muodostaa oman verisuonistonsa. Syöpäsolujen täytyy kestää genomin epävakautta ja proteiinituotteita muuttavia mutaatioita sekä välttää immuunijärjestelmän tuhoamismekanismeilta. Kasvaimen ympäristössä vallitseva tulehdusreaktio, kasvaimen mikroympäristö ja strooma auttavat syöpäsolujen selviytymistä ja kehittymistä. Syöpäsolujen leviämisen tyyppillisten piirteiden rinnalle on tunnistettu muun muassa solujen uinuminen, solujen erilaistumisen uudelleenohjaus, epigeneettinen uudelleenohjelointi sekä mikrobiomien moninaiset vaikutukset (korostettuna kuvassa). **B)** Osalla syöpäsoluista on ominaisuuksia, jotka helpottavat niiden disseminoitumisessa primaarikasvaimesta, selviytymistä elimistössä ja metastaattisen kasvun käynnistymistä kohde-elimissä.

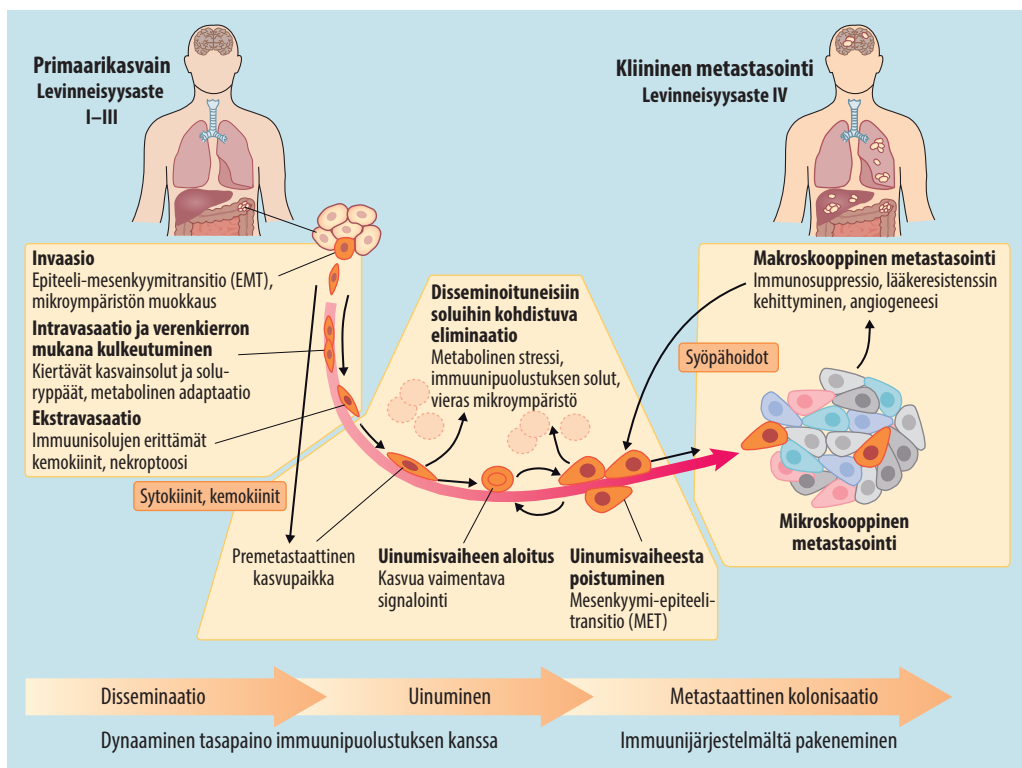
Syövän synty ja tunnuspiirteet

Syöpä on geneettinen sairaus. Valtaosa syövästä kehittyy somaattisista soluista ulkoisten tekijöiden aiheuttamien DNA-vaurioiden tai sattumanvaraisten virheiden seurauksena, mutta osalle on osoitettavissa perinnöllinen alttius (9). Syöpäsolun jakautuessa syntyneiden tytärsolujen genomi voi olla alkuperäistä vastaava tai erota siitä merkittävästikin, sillä uusia mutaatioita syntyy jatkuvasti solujen jakautuessa. Karsinogeneesille kriittiset mutaatiopaikat voidaan luokitella onkogeneiksi ja kasvaimen vaimentajageeneiksi (tumor suppressor gene). Useimmat onkogeneit koodaavat proteiineja mitogeenisessa signaalinvälitysketjussa ja hallitsevat solun kasvua ja jakautumista. Syövä jaetaan alaryhmiin molekulaaristen eroavaisuuksien perusteella, ja syöpähoitoa pystytään jo osin kohdentamaan näiden avulla.

Eri kudosten syöpiin liittyy yksilöllinen yhdistelmä geneettisiä ja epigeneettisiä muutoksia, joita muokkaa paikallinen mikroympäristö. Kehittymisessä kuitenkin pätevät tavallisesti yhteiset mekanismit, niin kutsutut syövän tunnuspiirteet (10,11). Nämä toiminnalliset ominaisuudet mahdollistavat syöpäsolujen selviytymisen, kasvun ja leviämisen (**KUVA 1**). Näitä auttavat erityisesti mutaatioita tuottava genomin epävakaus, kasvaimelle hyödyllinen tulehdusreaktio sekä strooman ja muun mikroympäristön signaali.

Metastaattinen kaskadi

Etäpesäkkeen aikaansaamiseksi solujen täytyy käydä läpi peräkkäisiä solutapahtumia, mistä käytetään nimitystä metastaattinen kaskadi. Tapahtumasarja voidaan jakaa disseminoitumis-, uinumis- ja kolonisaatiovaiheisiin (**KUVA 2**).

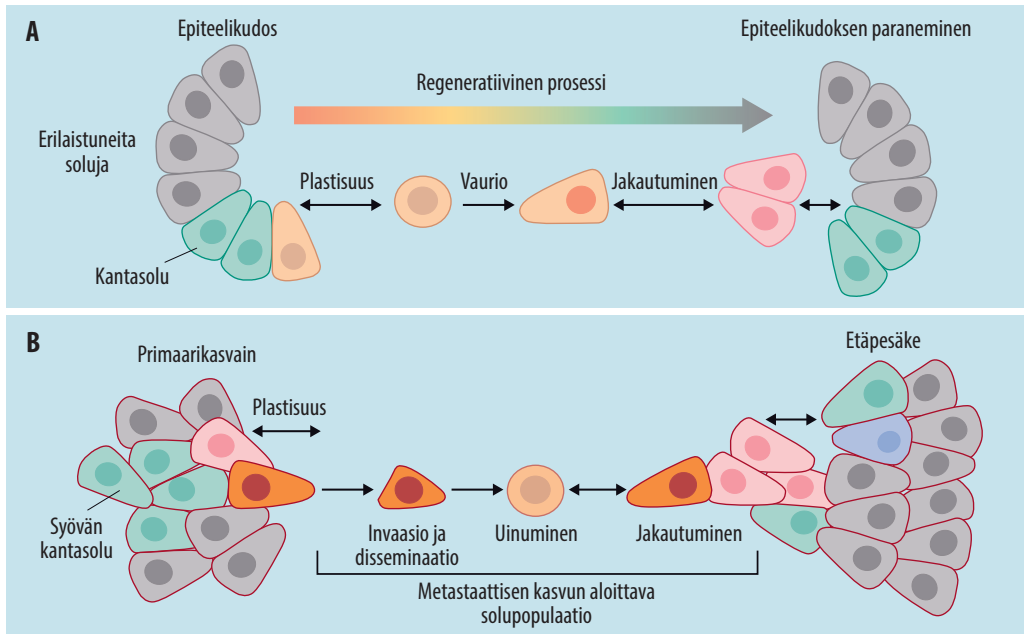


KUVA 2. Metastaattisen kaskadin vaiheet, biologiset päätaapahtumat ja niissä soluilta vaadittavat erityisominaisuudet. Metastaattisissa kudoksissa syöpäsolut voivat siirtyä kestoaltaan vaihtelevaan uinumistilaan, jossa solut pystyvät paremmin olemaan suojassa immuunipuolustukselta ja muilta stressitekijöiltä. Kasvua ei pystytä havaitsemaan kliinisissä kuvantamismenetelmin, jolloin voidaan käyttää minimaalinen jäännöstauti tai mikrometastaatio. Solut vuorottelevat proliferatiivisen ja uinuvan olomuodon välillä mikroympäristön erittämien tekijöiden vaikutuksesta. Immuunisolut tunnistavat ja tuhoavat proliferatiivisia soluja, ja prosessi saavuttaa lopulta dynaamisen tasapainon. Syöpäsolupopulaatiot, jotka adaptoituvat kudosten mikroympäristöön ja kehittävät immuunijärjestelmän tunnistusta estäviä mekanismeja, pystyvät poistumaan uinumistilasta ja aloittamaan kliinisesti todettavan makrometastaattisen kolonisaation ja kasvun. Epiteeli-mesenkyymitransition (EMT) ja sen käänteisprosessin mesenkyymi-epiteeli-transitio (MET) kautta solut voivat dynaamisesti ilmentää monenlaisia fenotyyppiä epitelialaisen ja mesenkymaalisen väliltä.

Metastaattinen kaskadi vaatii kasvainsolujen plastisuutta eli kykyä välttää terminaalinen erilaistuminen. Kasvainsolulla on siis ominaisuus ohjata kehityssuuntansa kypsästä erilaistuneesta solusta takaisin kantasoluksi ja pysyä siinä tilassa tai ohjata erilaistumista toisenlaiseksi solutyyppiksi (KUVA 3) (12). Käyttämällä hyväksi erilaistumisen uudelleenohjausta osa epitelialaisista kasvainsoluista muuttuu mesenkymaalisten solujen kaltaisiksi (epiteeli-mesenkyymitransitio, EMT) (7,13). Uinumisvaiheessa kasvainsolut ovat lähellä kantasolujen erilaistumatonta fenotyyppiä, mikä mahdollistaa selviytymisen vieraassa mikroympäristössä. Kolonisaatiovaiheessa kasvainsolut käyvät läpi

EMT:lle vastakkaisen mesenkyymi-epiteeli-transitio (MET) ja mahdollistavat kasvun etäpesäkkeeksi (14).

Disseminaatiovaiheessa primaarikasvaimesta levitessään syöpäsolun pitää läpäistä tyvialvo ja kudoksen soluväliaine tunkeutuakseen verisuoniin tai imuteihin (invasio ja intravasaatio). Onnistuakseen tässä syöpäsolut aktivoivat EMT-prosessin, jossa solun pintaproteiinit muuttuvat. Esimerkiksi E-kadheriinin väheneminen solun pinnalta johtaa solu-solukontaktin heikentymiseen ja apikaalis-basaalisen polariteetin häviämiseen, minkä avulla kasvainsolut pystyvät irrottautumaan primaarikudoksesta (KUVA 2 ja 3) (7,14,15). Lisäksi kasvainsolut



KUVA 3. Syövän leviäminen hyödyntää solun normaaliin uusiutumiseen liittyviä prosesseja. **A)** Kudosten kantasolut (progenitor) tuottavat jatkuvasti uusia erilaistuvia soluja ja pitävät yllä kudoksen homeostaasia ja mahdollistavat kudoksen paranemisen vaurion yhteydessä (plastisuus). **B)** Mutatoituneet kantasolut toimivat primaarikasvaimen kantasoluina. Plastisuuden avulla etenkin näitä soluja muistuttavat kantasolun kaltaiset solut muovautuvat soluiksi, jotka kykenevät poistumaan alkuperäisestä kasvupaikasta, siirtymään uinumistilaan, leviämään muihin kudoksiin ja aloittamaan lopulta metastaattisen syöpäkasvun.

tuottavat mikroympäristöä muokkaavia tekijöitä, joita ovat hajottavat entsyymit, kasvutekijät, kemokiinit ja sytokiinit. Nämä tekijät muokkaavat soluvälitilan matriksia, lisäävät verisuonten muodostusta ja säätelevät immuunisolujen toimintaa. Kasvainsolut voivat disseminoitua yksittäisinä soluina tai soluryppäinä ylitettävän rajapinnan ollessa ehjä, viallinen tai kokonaan puuttuva, riippuen primaarikasvaimen kasvun vaiheesta (7,13).

Verenkierrossa syöpäsolujen on selviydyttävä hemodynaamisesta virtausvastuksesta, immuunipuolustusmekanismeista ja oksidatiivisesta stressistä. Verihiutaleet verhoavat kiertäviä kasvainsoluja ja soluryppäitä ja suojaavat niitä mekaaniselta sekä immunologiselta tuholta (7). Kasvainsolut juuttuvat metastaattisen kasvupaikan mikroverisuonistoon ja pyrkivät kestämään olosuhteita, kunnes tunkeutuvat seinämän läpi kudokseen (ekstravasaatio). Kiertävät kasvainsolut voivat selvitä hiussuonissa jopa päiviä ennen ekstravasoitumista tai tuhoutumista (16). Lisäksi disseminoitumista voi

tapahtua perineuraalisesti hermosoluja pitkin (esimerkiksi levyepiteelisyöpät), intraperitoneaalisesti nesteiden välityksellä (munasarjasyöpä, haimasyöpä ja paksusuolisyöpä), perivaskulaarisesti eli verisuonen abluminaalista pintaa pitkin (melanooma) tai soluryppäinä ilmatiloissa (keuhkosityöpä) (5).

Ekstravasaation tarkkaa mekanismia ei tunneta, ja sen vaatimukset vaihtelevat eri kudoksissa. Esimerkiksi maksan ja luuytimen huokoiset tiehyet saattavat mahdollistaa jopa passiivisen siirtymisen verisuonen seinämän läpi, kun taas aivometastaaseissa syöpäsolujen täytyy pystyä kulkemaan veri-aivoesteen yli (5). Verihiutaleet, neutrofiilit sekä perivaskulaaristen makrofagien ja kasvainsolujen erittämät sytokiinit voivat auttaa ekstravasaatiota. Syöpäsolut voivat aiheuttaa endoteelin soluvaurioita indusoimalla nekroptoosia eli ohjelmoitua nekroosia (17–19).

Primaarikasvain tuottaa systeemisesti vaikuttavia tekijöitä, jotka auttavat luomaan metastaattista kasvua tukevan ympäristön vierais-

sa kudostyypeissä (premetastaattinen kasvupaikka) (KUVA 2). Myös metastasoituvat solut muokkaavat paikallista mikroympäristöä ja sopeutuvat. Ekstravasoituneet syöpäsolut ovat kudoksissa alttiina monille eliminoitumista aiheuttaville tekijöille (KUVA 2). Ekstravasaatiosta selviytyneet solut väistävät eliminoitumisen siirtymällä uinumis- ja jakautumistilan välillä, kunnes olosuhteet sallivat niiden välttyä immuunijärjestelmän tuhoamismekanismeilta ja kasvaa metastaattisena kolonisaationa (5,20).

Immuunipuolustuksen kaksoisrooli syövän leviämisessä

Immuunisolut ovat aktiivisesti vuorovaikutuksessa syöpäsolujen kanssa ja vaikuttavat niiden kykyyn muodostaa etäpesäkkeitä. Immuunijärjestelmä pyrkii ensisijaisesti estämään syövän syntyä aktivoituessaan asianmukaisesti. Ymmärrys tulehdusreaktion roolista ja syöpäsolujen immuunijärjestelmältä pakenemisesta on lisääntynyt, ja moderni syövänhoito hyödyntääkin immuunijärjestelmän puolustuskykyä (21).

Antigeneja esittelevät solut (esimerkiksi dendriittisolut) tunnistavat syöpäsoluista vapautuvia kasvainantigeneja ja ottavat niitä sisäänsä. Dendriittisolut kulkeutuvat lähi-immusolmukkeisiin esitelläkseen kasvainantigeneja T-lymfosyyteille (KUVA 4). Aktivoituessaan T-lymfosyytit kulkeutuvat kudoksiin tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. T-lymfosyytien ohella luonnolliset tappajasolut ja muut immuunipuolustussolut osallistuvat kontrollointiin (22). Myös makrofagit, neutrofiilit, eosinofiilit ja syöttösolut voivat tuhota syöpäsoluja fagosytoosin, reaktiivisten happiradikaalien, sytokiininierityksen ja T-soluja houkuttelevan kemokiininierityksen avulla (23).

Klassisen immuunimuokkauksen hypoteesin (niin sanottu kolmen E:n malli) mukaisesti normaalisti toimiva immuunipuolustus poistaa poikkeavaksi havaitsemansa solut, joiden kasvainsuppressiomekanismi on pettänyt (elimination) (24). Jos tuhottava solu kuitenkin selviää, se siirtyy tasapainovaiheeseen, jossa immunologiset mekanismit hillitsevät kasvua (equilibrium). Jos adaptiivinen immunitetti ei enää tunnista solua tai kasvainmikroympäris-

tön immuunipuolustus jostain syystä heikenee, solu pakenee ja muodostaa invasiivisen ja etenevän syövän (escape).

Syövän kasvua edistävä immuunivaste. Osa tulehduksen vaikutuksista voi myös edistää syövän kasvua, jolloin immuunisolujen ja syöpäsolujen väliset vuorovaikutukset mikroympäristössä ovat edullisempia etäpesäkkeille (25,26). Kasvain häiritsee immuunisolujen välistä viestintää sekä paikallisesti että systeemisesti, mikä edistää kroonista tulehdusta muuttumaan immunosuppressiiviseksi ja helpottaa tunnistusmekanismien kiertämistä.

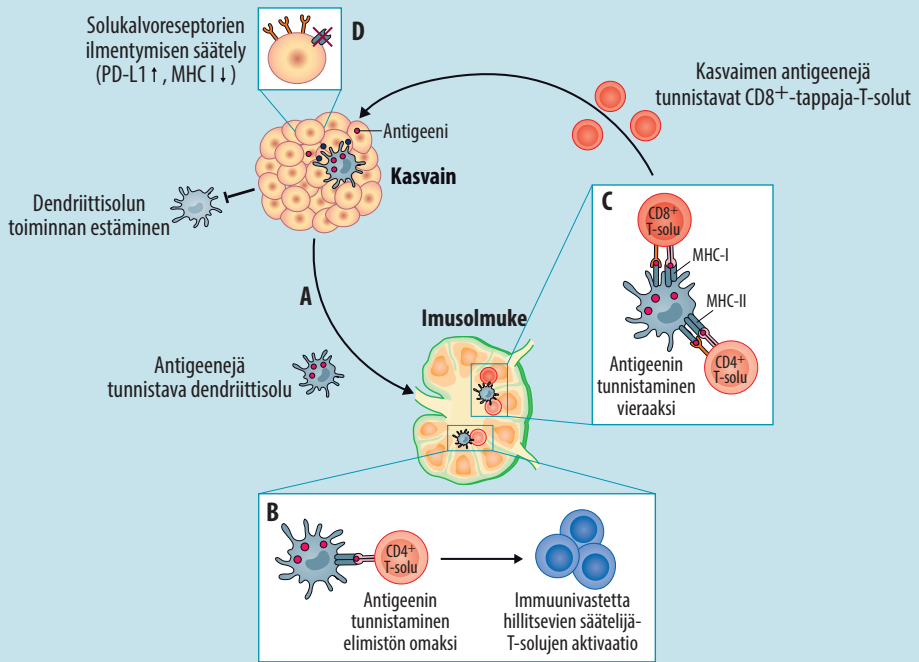
Syöpäsolujen paikalle houkuttelemat kasvaimen liittyvät makrofagit, neutrofiilit ja säätelijä-T-solut (T_{reg}) vaimentavat kudoksen immuunivastetta ja lisäävät kasvaimen kasvua, invaasiokykyä ja ekstravasaatiota (KUVA 4) (25). Makrofagit suojaavat verenkierrassa kulkevia kasvainsoluja lisäämällä niiden klusteroitumista. Kasvainsoluryppäät ovat kestävämpiä hemodynaamiselle virtausvastukselle ja selviävät parempikuntoisina metastaasipaikkaan (19). Neutrofilien erittämä solunulkoinen matriksiinsa (NET) pystyy kiinnittämään verenkierrassa kulkevat kasvainsolut verisuonen seinämään ja auttaa niiden siirtymistä kudoksiin suojassa immuunisoluilta (19,27).

Systeeminen tulehdusreaktio syövän leviämisessä. Primaarikasvaimen mikroympäristön sytokiinit, kemokiinit ja kasvutekijät, kuten IL-17, IL-1 β , CCL2 ja granulosityttipesäkkeitä stimuloiva tekijä (G-CSF) ohjelmoivat hematopoiesia uudelleen, mikä johtaa myeloidisolujen kertymiseen ja polarisaatioon syövän kasvua edistäväksi (KUVA 4) (26).

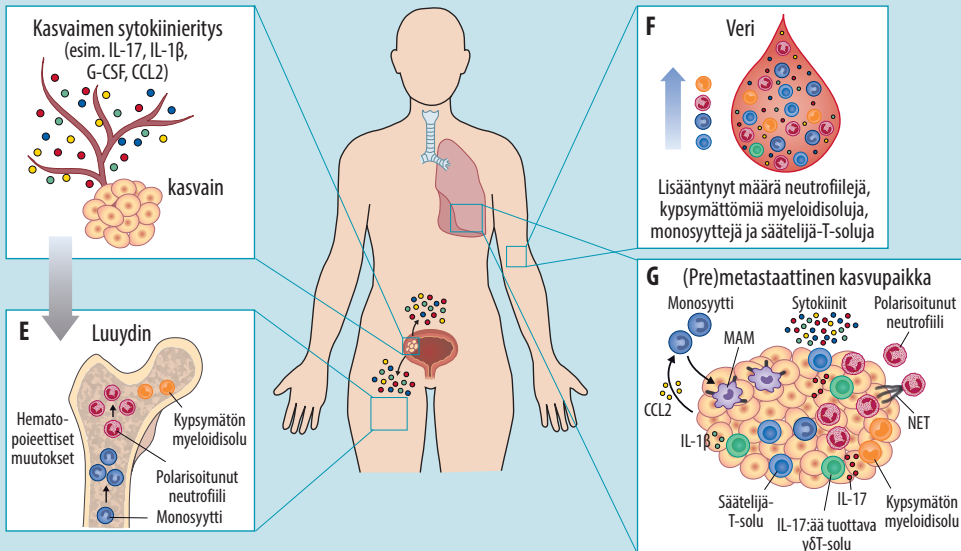
Vaikka runsaat kasvaimen sisäiset CD8+ tappaja-T-solulintraatit korreloivat usein parempaan ennusteeseen (28), neutrofilien kertyminen kudoksiin edistää syöpäsolujen leviämistä ja kasvua, sillä kasvaimen indusoima systeeminen tulehdus aiheuttaa muutoksia kaukaisiin elimiin ja tekee näistä alttiimpia kiertävien kasvainsolujen kolonisaatiolle (29). Krooninen altistuminen tulehdussignaaleille ei ainoastaan tukahduta adaptiivisia immuunivasteita vaan tukee myös etäpesäkkeiden kasvua esimerkiksi matriksin uudelleenmuodostuksen, angiogeeniesin edistämisen ja immuno-

KUVA 4.

Soluvälitteinen immuunipuolustus



Systeminen tulehdusreaktio



moduloivien tekijöiden kautta (26). Lisäksi lukuisilla isännän ja kasvaimen ominaisuuksilla, kuten kasvaingenomilla, taudin vaiheella, iällä, sukupuolella, mikrobiomilla, hoitohistorialla ja elintavoilla, on merkitystä systeemisessä tulehduksessa.

Kasvaimen mikroympäristö

Soluväliaineella ja fibroblasteilla on aktiivinen rooli mikroympäristön säätelyssä (30,31). Matriksi muodostuu säikeisistä glykoproteiineista ja glykosaminoglykaaneista. Dynaaminen väliaine säätelee metastasointia kemiallisten ja fyysikaalisten signaalien välityksellä, kun tiheys ja muoto aktivoivat solukalvoreseptoreita ja matriksi varastoi kasvutekijöitä ja sytokiineja. Syöpäsolujen tunkeutuessa matriksiin signalointimolekyylit säätelevät invaasiopotentiaalia. Tiheä ja fibroottinen matriksi aktivoi syöpäsolujen EMT:tä. Lisäksi glykosaminoglykaanien tuotanto mikroympäristössä lisää matriksin ja kasvaimen sisäistä hydrostaattista painetta aktivoiden syöpäsolujen mekanoreseptoreita, mikä edistää invaasiota (31). Matriksin metalloproteiinaasit (MMP) ovat entsyymejä, jotka edistävät invaasiota pilkkomalla soluväliainetta, josta vapautuu signalointimolekyylejä aktivoimaan syöpäsoluja. MMP:t pilkkovat solun pinnan liitosproteiineja ja näin irrottavat syöpäsoluja toisistaan helpottaen invasoitumista. (32)

Syöpää ympäröivässä kudoksessa on fibroblasteja (cancer-associated fibroblast, CAF), jotka edistävät primaarikasvaimen kasvua ja metastaattista kaskadia. CAF:t eivät usein kannata mutaatioita, mutta ne ovat pysyvästi aktivoituneita eli todennäköisesti epigeneettisesti muuntuneita. Toisaalta CAF:t eivät ole homogeeninen solutyyppi, vaan viime aikoina on löydetty useita CAF-alaryhmiä. CAF:t tuottavat kasvainympäristöön matriksimolekyylejä, kemokiineja ja sytokiineja, jotka säätelevät kasvua ja invasoitumista ja aktivoivat verisuonten uudismuodostusta sekä säätelevät immuunipuolustuksen toimintaa. Lisäksi CAF:ien erittämät matriksimolekyylit voivat muodostaa kasvaimen ympärille fibroottisen esteen ja lisätä metastaasipotentialia mekano- ja matriksireseptoreiden kautta. CAF:ien on myös osoitettu suojaavan kasvainsoluja verenkierron virtausvastukselta ja osallistuvan premetastaattisen kasvupaikan muodostumiseen (30).

Syövän klonaalinen evoluutio

Syöpäsolujen disseminoitumista tapahtuu läpi syövän kehityskaaren. Siitä, milloin disseminoituneet syöpäsolut ovat kyvykkäimpiä aloittamaan metastaattisen kasvun, on esitetty erilaisia teorioita, jotka pohjautuvat primaarikasvainten ja etäpesäkkeiden geneettisiin yhtäläisyyksiin. Linearisessa evoluutiomal-

KUVA 4. Soluvälitteinen immuunipuolustus ja systeeminen tulehdusreaktio syövän etenemisessä. A) Syöpäsolun antigeenejä esittelevät solut (esim. dendriittisolut) kulkeutuvat imusolmukkeisiin. Kasvaimen mikroympäristön tekijöiden vaikutuksesta dendriittisolujen toiminta voi estyä esimerkiksi hypoksian tai lipidien kertymisen seurauksena. B) Jos CD4⁺-auttaja-T-solu tunnistaa dendriittisolun esittelemän antigeenin elimistön omaksi, voi seurauksena olla immunosuppressiivisten säätelijä-T-solujen (T_{reg}) aktivaatio. C) Jos taas CD4⁺-auttaja- ja CD8⁺-tappaja-T-solut tunnistavat dendriittisolun esittelemän antigeenin elimistölle vieraaksi, sytotoksiset tappaja-T-solut voivat siirtyä kudoksiin ja tuhota tunnistamiaan syöpäsoluja. D) Syöpäsolut voivat kuitenkin paeta immuunijärjestelmää vähentämällä solukalvon MHC-I-molekyylien ilmentymistä ja ilmentämällä PD-L1-immuuniaktivaation vapauttajamolekyylejä, jotka taas sitoutuessaan T-solujen PD-1-reseptoreihin hillitsevät T-solun ärhäkkyyttä kasvainsolujen tuhoamisessa. E) Kasvaimen erittämät sytokiinit, kemokiinit ja kasvutekijät saavat aikaan hematopoeesin uudelleenohjautumista kohti myeloidista linjaa, mikä johtaa immunosuppressiivisten kypsymättömien myeloidisolujen vapautumiseen, neutrofilien polarisoitumiseen immunosuppressiiviseksi ja tulehdusreaktiota ylläpitävien monosyyttien vapautumiseen. F) Nämä solut kulkeutuvat yhdessä T_{reg}⁻ ja gamma-delta-T-solujen (γδT-solu) kanssa etäpesäkkeen potentiaaliin kohdekudoksiin. G) Kasvainsolujen erittämät sytokiinit (esim. CCL2) saavat aikaan monosyyttien muuntumisen tappaja-T-soluja suppressoiviksi makrofageiksi (metastasis-associated macrophages; MAM), jotka voivat kypsyyssään vaikuttaa myös immuuniaktivaation vapauttajiin ja vaimentaa immuunipuolustusta. γδT-solujen tuottama IL-17 edistää polarisoituneiden neutrofilien immunosuppressoivaa vaikutusta.

NET = neutrofilien erittämä solunulkoisen matriksiansa

Ydinasiat

- ▶ Syövän leviäminen voidaan jakaa kolmeen päävaiheeseen: disseminaatio-, uinumis- ja kolonisaatiovaiheeseen, jotka ovat vuorovaikutuksessa mikroympäristön kanssa.
- ▶ Syöpäsolujen disseminoitumista tapahtuu läpi syövän kehityskaaren, mutta vain harvat solut pystyvät aloittamaan metastaattisen kasvun.
- ▶ Metastaattisen kasvun aloittavat solut käyttävät hyväksi kantasolun kaltaisia ominaisuuksia välttyäkseen immuunihilta.
- ▶ Plastisuus on oleellinen tekijä solun fenotyypin muutoksissa sekä normaalissa fysiologiassa että osana syövän leviämistä.

lissa primaarikasvaimen syöpämutaatioiden kumuloituminen johtaa metastasointikyvyn saavuttamiseen ja näin myöhäisempään metastasointiin. Sen sijaan rinnakkaisessa evoluutiomallissa varhain disseminoituvien syöpäsolujen kyky muodostaa etäpesäkkeitä voi olla parempi solujen kasvaessa ja sopeutuessa metastaattisen kudoksen mikroympäristössä (2,33).

Fylogeneettisessä kehityskulussa etäpesäkkeet eri puolilla elimistöä jatkavat kehitystään, mikä johtaa heterogeenisuuteen etäpesäkkeiden välillä. Etenkin hyvän hoitovasteen vähentäessä kasvainkuormaa paikallisesti syntyy pullonkauloja, jotka ohjaavat kasvainprofiilin kehitystä lääkkeelle vastustuskykyisen solukloonin geneettisen profiilin ohjaamana (4,34). Hoito saattaa myös indusoida uusia mutaatioita (esimerkiksi androgeenireseptorin geenimonomitumat eturauhassyövän hormonihoidon seurauksena) (34). Todennäköisesti oleellista on, missä järjestyksessä geneettiset muutokset kehittyvät ja tapahtuuko sekä varhaista että myöhäisemmän vaiheen disseminoitumista rinnakkain. Yksittäisen kohteen metastasointi voi olla myös peräisin kahdesta eri solupopulaatiosta

(polyklonaalinen metastasointi), ja metastaattista kylvöä voi tapahtua metastaasien välillä, metastaasista toiseen, metastaasista primaarikasvaimen tai poistetun primaarikasvaimen alueelle (7,33,35).

Syövän leviämisen havainnointi ja estäminen

Vaikka ilmeisiä etäpesäkkeitä ei olisi, annetaan leikkauksen tai sädehoidon lisäksi usein myös systeemistä hoitoa minimaalisen jäännössairauden ja myöhemmän leviämisen riskin vuoksi. Radikaalin paikallishoidon saavuttamiseksi tarkoitettuja esiliitännäishoitoja ja leikkauksen jälkeen annettujen liitännäishoitojen hyödyllisyyttä arvioidaan seuraamalla potilaita useita vuosia, ja jäännössairauden riskiin kohdistuvia hoitoja onkin annettu empiirisesti keskimääräisiin uusiutumiseriskeihin nojaten. Sekvenssioitimenetelmien kehittymisen myötä nykyään pystytään tutkimaan yksilöllisesti syöpäsoluista peräisin olevaa kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA) esimerkiksi verinäytteistä (36). Jo useissa kliinisissä tutkimuksissa käytetään ctDNA:n tutkimista hyödyksi esimerkiksi neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitojen ohjaamisessa, koska esimerkiksi paksusuolisyövässä ctDNA voidaan havaita jopa kymmenen kuukautta ennen kliinisesti havaittavia etäpesäkkeitä (37). Löydöksen pohjalta aloitettu onnistunut solunsalpaajahoido pienentää uusiutumisen riskiä verrattuna seurantalinjaan (38).

Yksittäinen kudosisopsia edustaa kohtaa, josta näyte on satuttu ottamaan, ja molekulääriset määritykset eivät välttämättä kuvasta kasvaimen sisäistä vaihtelua. Primaarikasvaimen ja etäpesäkkeiden geneettinen profiili saattaa erota merkittävästi. Etenkin metastaattisessa taudissa kasvainkuorman eri alueita voi olla vaikea määrittää, ja nestebiosianäytteet voivat kertoa geneettisestä kokonaisprofiilista enemmän kuin kudosisnäyte. Myös etäpesäkkeiden ja primaarikasvainten mikroympäristön immuunivasteen aktiivisuudella on eroa esimerkiksi siten, että hyvä immuunivaste ja PD1-L1-ligandin lisääntynyt ilmentyminen on yleisempää maksametastaasikudoksessa (39).

Tietyissä syöpätapauksissa lääkeshoidon ja suoraan etäpesäkkeisiin kohdistuvan hoidon yhdistelmällä voidaan parantaa potilaan enustetta ja joissain tapauksissa jopa saavuttaa kuratiivinen hoitovaste. Immunologiset syöpähoidot ovat jo edenneet kliinisiin hoitokäytäntöihin useiden syöpien osalta, ja osalla potilaista tulokset ovat lupaavia. Esimerkiksi mikrosatelliitti-instabiileissa peräsuolisyövisä saadut leikkausta edeltävät täydelliset hoitovasteet immuuniaktivaation vapauttajilla saattavat tulevaisuudessa mahdollistaa paitsi leviämisen estämisen, myös leikkauksen välttämisen kokonaan (40).

Lopuksi

Kahden viime vuosikymmenen aikana perustutkimusta tekevien tutkijoiden ja kliinisten syöpätutkijoiden välillä on ollut ennennäkemätöntä yhteistyötä. Teknologinen kehitys on mahdollistanut kasvainten genomitietojen nopean keräämisen ja yhdistämisen etenemis- ja hoitovastetietoihin. Hoitoja voidaan jo tutkimusasetelmissa kohdentaa potilaskohtaisten mallien avulla ennen hoitoa, sen aikana ja lääkeresistenssin kehittymisen jälkeen. Uudet lähestymistavat mahdollistavat merkkitekijöiden löytymisen, resistenssimekanismien tutkimisen ja tehokkaamman lääkekehityksen. ■

JUSSI NIKKOLA, LT, urologian erikoislääkäri, Tays Urologian yksikkö
Twitter: @JussiNikkola

TIINA JOKELA, FT, solubiologi, Jyväskylän yliopisto
Twitter: @Tajokela

TONI SEPPÄLÄ, dosentti, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri; tenure track -professori, TaY; ylilääkäri, Tays Gastroenterologisen kirurgian yksikkö ja Tays Syöpäkeskus; tutkimusryhmän johtaja, HUS Vatsakeskus ja HY Tutkimusohjelmayksikkö
Twitter: @Adductor

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET
Jussi Nikkola: Ei sidonnaisuuksia
Tiina Jokela: Ei sidonnaisuuksia

Toni Seppälä: Luottamustoimet (European Hereditary Tumor Group (secretary in board of directors)), Muut sidonnaisuudet (Haastattelupalkkio, Boehringer Ingelheim Finland; Konsultointipalkkio, Amgen; Healthfund Finland Oy, osamistaja ja toimitusjohtaja)

KIRJALLISUUTTA

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
2. Klein CA. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nat Rev Cancer* 2020;20:681–94.
3. Hu Z, Curtis C. Looking backward in time to define the chronology of metastasis. *Nat Commun* 2020;11:3213.
4. Weiss F, Lauffenburger D, Friedl P. Towards targeting of shared mechanisms of cancer metastasis and therapy resistance. *Nat Rev Cancer* 2022;22:157–73.
5. Massagué J, Ganesh K. Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. *Cancer Discov* 2021;11:971–94.
6. Jokela TA, LaBarge MA. Integration of mechanical and ECM microenvironment signals in the determination of cancer stem cell states. *Curr Stem Cell Rep* 2021;7:39–47.
7. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 2017;168:670–91.
8. Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncol* 2013;18:43–73.
9. Carbone M, Arron ST, Beutler B, ym. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat Rev Cancer* 2020;20:533–49.
10. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31–46.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
12. Battle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med* 2017;23:1124–34.
13. Ye X, Tam WL, Shibue T, ym. Distinct EMT programs control normal mammary stem cells and tumour-initiating cells. *Nature* 2015;525:256–60.
14. Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, ym. EMT: 2016. *Cell* 2016;166:21–45.
15. Thiery JP. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:442–54.
16. Valiente M, Obenaus AC, Jin X, ym. Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell* 2014;156:1002–16.
17. Reymond N, d'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer* 2013;13:858–70.
18. Strlic B, Yang L, Albarrán-Juárez J, ym. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature* 2016;536:215–8.
19. Lin D, Shen L, Luo M, ym. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:404.
20. Phan TG, Croucher PI. The dormant cancer cell life cycle. *Nat Rev Cancer* 2020;20:398–411.
21. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
22. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, ym. Control of metastasis by NK Cells. *Cancer Cell* 2017;32:135–54.
23. Blomberg OS, Spagnuolo L, de Visser KE. Immune regulation of metastasis: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Dis Model Mech*, julkaistu verkossa 24.10.2018;11. DOI:10.1242/dmm.036236.
24. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70.
25. Kitamura T, Qian B-Z, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:73–86.
26. Garner H, de Visser KE. Immune crosstalk in cancer progression and metastatic

- spread: a complex conversation. *Nat Rev Immunol* 2020;20:483–97.
27. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18:134–47.
 28. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, ym. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* 2015;21:938–45.
 29. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, ym. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju124.
 30. Kwa MQ, Herum KM, Brakebusch C. Cancer-associated fibroblasts: how do they contribute to metastasis? *Clin Exp Metastasis* 2019;36:71–86.
 31. Elgundi Z, Papanicolaou M, Major G, ym. Cancer metastasis: the role of the extracellular matrix and the heparan sulfate proteoglycan perlecan. *Front Oncol* 2019;9:1482.
 32. Gonzalez-Avila G, Sommer B, Mendoza-Posada DA, ym. Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;137:57–83.
 33. Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 2016;352:169–75.
 34. Herberts C, Annala M, Sipola J, ym. Deep whole-genome ctDNA chronology of treatment-resistant prostate cancer. *Nature* 2022;608:199–208.
 35. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, ym. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015;520:353–7.
 36. Kononen J, Sundvall M, Kontro M, ym. Ex vivo -mallit ja nestebiopsia yksilöllistetyssä syövänhoidossa. *Duodecim* 2021;137:1441–8.
 37. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, ym. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92.
 38. Naidoo M, Gibbs P, Tie J. ctDNA and adjuvant therapy for colorectal cancer: time to re-invent our treatment paradigm. *Cancers* 2021;13:346.
 39. Ahtiainen M, Elomaa H, Väyrynen JP, ym. Immune contexture of MMR-proficient primary colorectal cancer and matched liver and lung metastases. *Cancers* 2021;13:1530.
 40. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, ym. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363–76.