

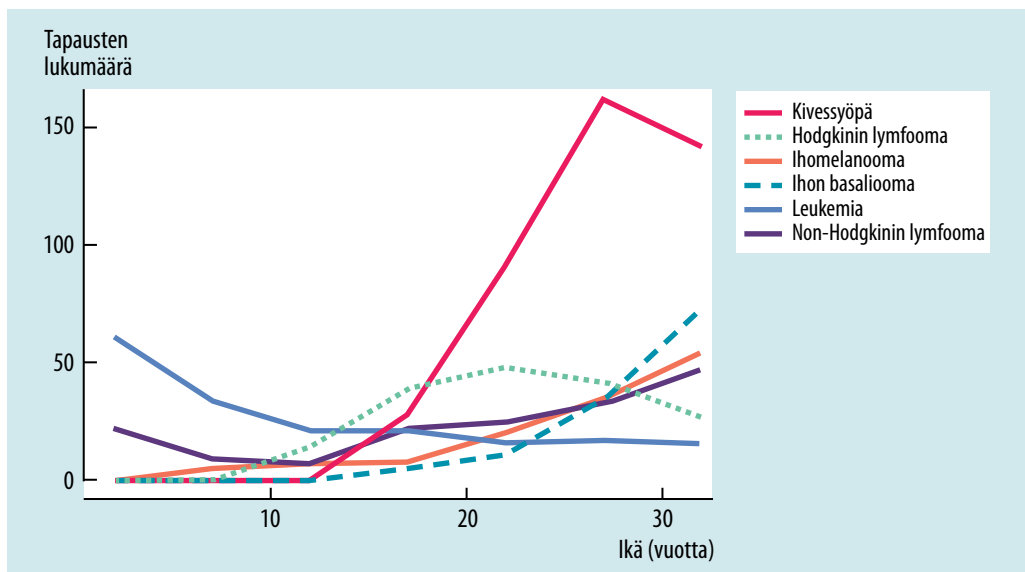
Jaakko J. Koskeniemi, Anna-Riina Koskeniemi, Helena E. Virtanen ja Jorma Toppari

Kiveksen kehityshäiriö ja kivessyövän etiologia

Kiveksen kantasolut eli gonosyytit erilaistuvat loppuraskaudessa tai viimeistään pienen pojan ensimmäisten elinkuukausien aikana spermatogonioiksi, joista osa toimii edelleen kantasoluina läpi elämän. Itusoluperäisen kivessyövän (seminooma ja ei-seminooma) esiastesolut syntyvät, kun gonosyyttien tai sitäkin edeltävien alkuitusolujen (primordiaali-itusolut) erilaistuminen epäonnistuu. Esiastesolut muuntuvat vähitellen autonomisiksi ja lopulta invasiivisesti kasvaviksi. Kivessyövän ilmaantuvuus on viime vuosikymmeninä moninkertaistunut ympäri maailmaa. Valtaosa tapauksista ilmenee nuoruusiässä murrosiän jälkeen sukupuolihormonipitoisuuksien suurennuttua. Epidemiologisten tutkimusten ja eläinkokeiden perusteella on esitetty, että virtsaputken alahalkioisuus (hypospadia), laskeutumaton kives (piilokives), siemennesteen heikentynyt laatu ja kivessyöpä ovat laajemman kiveksen kehityshäiriön ilmenemismuotoja. Kiveksen kehityshäiriö näyttää saavan alkunsa sikiökaudesta androgeeni-vajauksesta, mikä voi johtua geneettisten tekijöiden lisäksi hormonaalisista haitta-aineista.

Itusolulähtöinen kivessyöpä on nuorten miesten yleisin syöpä (KUVA 1) (1), johon sairastuu elämänsä aikana 0,4 % suomalaismiehistä (2,3). Vaikka yksittäisiä kivessyöpätapauksia todetaan varhaislapsuudessa, valtaosa sairastuneista on 15–60-vuotiaita (1,4). Imeväisiän

kivessyövät poikkeavat jonkin verran myöhemmin esiintyvistä. Vaikka kivessyövän hoitotulokset ovat hyvät ja esiastemuutoksissa erinomaiset, syövän hoidossa käytettävät lääkkeet altistavat krooniselle väsymykselle, sydän- ja verisuonitaudeille sekä metaboliselle oireyhty-



KUVA 1. Syöpätapausten lukumäärä miehillä lapsuus- ja nuoruusiässä Suomessa 2010–2014. Miesten uusien syöpätapausten lukumäärä Suomessa 2010–2014 ikäryhmittäin lapsuus- ja nuoruusiässä Suomen syöpärekisterin (1) mukaan. Harvinaisemmat syöpätyypit (tapauksia alle 30-vuotiailla alle sata) on poistettu.

mälle, ja sekä lääkkeitä että sädehoito lapsettomuudelle ja sekundaarisyyvälle (5). Paikallisen kivessyövän hoidossa suositaan nykyään kivexen poiston jälkeen aiempaa enemmän seuranta välittömän liitännäissolunsalpaaja- tai sädehoidon sijaan (6).

Kivessyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt ympäri maailmaa ja on maailman suurimpia pohjoismaissa, erityisesti Tanskassa ja Norjassa (7). Suomessa kivessyövän ilmaantuvuus on noin kuusinkertaistunut vuosina 1954–2008 (4). Parantunut diagnostiikka tai pidentynyt elinikä eivät selitä kivessyövän ilmaantuvuuden lisääntymistä, koska kivessyöpä on pääosin nuorten miesten tauti ja hoitamattomana tappava (1). Nopea ilmaantuvuuden kasvu viittaa ympäristötekijöiden merkitykseen kivessyövän synnyssä (7). Toisaalta esimerkiksi Yhdysvaltojen valkoisen väestön yli viisinkertainen sairastumisriski suhteessa afroamerikkalaiseen väestöön osoittaa perimän merkityksen kivessyövän etiologiassa (8).

Kivessyövän luokittelu

Kiveskasvaimista yli 90 % on itusolukasvaimia. Maailman terveysjärjestön (WHO) päivitetyssä urologian kasvainluokituksessa kivexen itusolukasvaimet jaetaan kahteen ryhmään sen perusteella syntyvätkö ne in situ -kasvaimen (GCNIS, germ cell neoplasia in situ) pohjalta vai eivät (TAULUKKO) (9). GCNIS-nimitys korvaa eri tutkijaryhmien aiemmin samasta esiastemuutoksesta käyttämän kirjavan nimistön (10).

GCNIS-pohjalta syntyvät kivexen itusolukasvaimet jaetaan seminoomiin ja ei-seminoomiin. Noin 40 % kiveskasvaimista on seminomia, joka on miehen itusolukasvaimen klassinen muoto. Ei-seminooma taas on seminomaa kirjavampi joukko itusolukasvaimia, joihin kuuluvat toisaalta GCNIS-lähtöiset embryonaalinen karsinooma (solut muistuttavat embryonaalista kantasolua), postpubertaalinen ruskuaispussituumori, postpubertaalinen teratooma ja trofoblastikasvaimet, ja toisaalta ei-GCNIS-lähtöiset spermatoosyyttinen kasvain, prepubertaalinen teratooma, sekä prepubertaalinen ruskuaispussikasvain. Noin 69 %:ssa ei-seminoomista kasvain koostuu useammasta

TAULUKKO. Kiveskasvaimien luokittelu.

Itusolukasvaimet	90 %
GCNIS-lähtöiset (yleisempiä)	
Seminooma	
Ei-seminooma	
Embryonaalinen karsinooma	
Postpubertaalinen teratooma	
Postpubertaalinen ruskuaispussikasvain	
Trofoblastikasvaimet	
Ei GCNIS-lähtöiset (harvinaisempia)	
Spermatoosyyttinen kasvain	
Prepubertaalinen teratooma	
Prepubertaalinen ruskuaispussikasvain	
Stromaaliset kasvaimet	4 %*
Leydiginsolukasvain	
Sertolinsolukasvain	
Granuloosolukasvain	
Hematolymfaattiset kasvaimet	5 %
Diffuusi suurisolulinen B-solulymfooma	
Muut	

* Lapsilla jopa 25 %. Luvut pohjautuvat WHO:n urologian kasvainluokitukseen (9). GCNIS = germ cell neoplasia in situ

eri komponentista, ja kolmasosassa mukana on myös seminoomakomponentti. GCNIS-lähtöiset ei-seminoomat ilmaantuvat yleensä seminomia aiemmin ja ovat näitä aggressiivisempiä.

Keskitymme katsauksessamme yleisimpiin, GCNIS-pohjalta syntyviin seminoomiin ja ei-seminoomiin, joita kutsumme väljästi kivessyöviksi.

Itusolujen kehitys ja säätely alkioaikana

Alkuitusolut vaeltavat kehittyvään sukurauhaseseen noin raskausviikolla 3–5 (11). Raskausviikkojen 5–6 aikana sukurauhanen kykenee kehittymään kivexeksi tai munasarjaksi riippuen siitä, mitä soluvälittäjäaineiden geenejä aktivoituu (11). Kuudennella raskausviikolla osa sukurauhasen soluista alkaa ilmentää Y-kromosomin SRY-geeniä ja erilaistuu SOX9-geeniä ilmentäväksi Sertolin soluiksi, jotka alkavat ohjata sukurauhasta muodostamaan siemenjuosteita ja kehittymään kivexeksi (11). Itusolut jäävät

siemenjuosteeseen Sertolin solujen huomaan.

Tämän jälkeen Sertolin solut laukaisevat androgeeneja erittävien Leydigin solujen ja siemenjuosteita ympäröivien peritubulaarisolujen kehityksen (12). Siemenjuosteiden kehittyminen on tärkeä askel, koska sen ansiosta Sertolin solut ja peritubulaarisolut kykenevät hallitsemaan itusolujen mikroympäristöä. Toisin kuin munasarjassa, kiveksessä itusolujen meioosi eli kromosomiluvun puolittava solujakautuminen estetään aktiivisesti alkio- ja sikiökaudella sekä lapsuudessa murrosikään asti (13).

Kivessyövän esiasteen synty

Nykykäsityksen mukaan gonosyytti eli kiveksen kantasolu muuttuu GCNIS-soluksi eli kivessyövän esiasteeksi jämähtäessään monikykyiseen muotoonsa epäonnistuneen itusolujen säätelyn vuoksi jo sikiökaudella, mutta kivessyöpä ilmenee useimmiten vasta murrosiässä tai sen jälkeen GCNIS-solujen muuttuttua invasiiviseksi (6,14).

GCNIS-solut ovat atyyppisiä itusoluja. Gonosyytit ilmentävät monikykyisyysgeenejä (*PLAP*, *OCT3/4*, *c-KIT*, *NANOG*), jotka normaalissa itusolukehityksessä vähenevät 15. raskausviikolta alkaen ja lukuun ottamatta *c-KIT*:ä häviävät täysin viimeistään ensimmäisen elinvuoden aikana (5). GCNIS-solut ja invasiivisen itusolukasvaimen solut kuitenkin ilmentävät näitä kantasolumerkkiaineita aikuisiälläkin (5).

GCNIS-solut muistuttavat myös morfologialtaan gonosyytteja (KUVA 2). Niissä on runsas, kirkas sytoplasma ja isot tumat, joissa kromatiini on jakautunut epätasaisesti (5,15). GCNIS-pohjaisille kivessyöville on histologisesti yhteistä häiriintynyt siittiötuotanto, siementiehyiden kutistuminen ja hyalinisoituminen, siementiehyiden välisen kudoksen skleroosi, morfologisesti epäkypsät Sertolin solut sekä mikrokalkit (9,16).

Esiasteesta invasiiviseksi kivessyöväksi

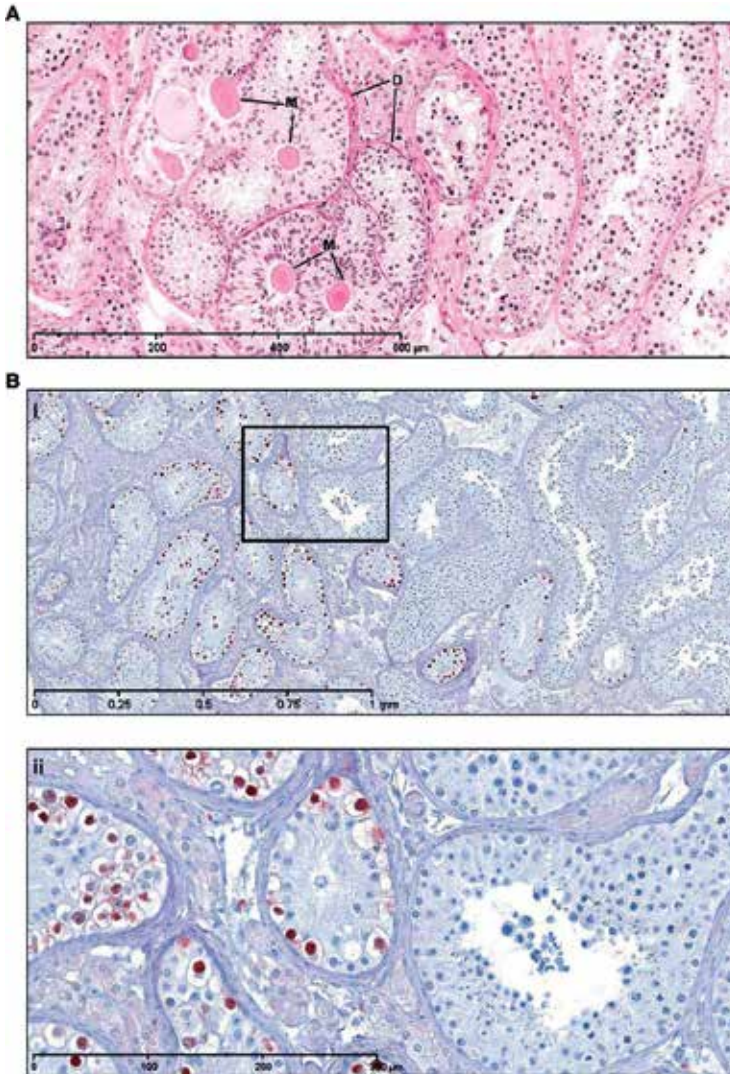
Kuten useissa muissakin syöväissä, kivessyövän invasiiviseksi muuntumisen kannalta keskeistä

Ydinasiat

- ▶ Vaikka kivessyöpä ilmenee yleensä nuoruudessa tai aikuisiällä, se saa alkunsa itusolujen erilaistumishäiriöstä jo sikiökaudella tai varhaislapsuudessa.
- ▶ Kivessyöpä, piilokiveksisyys, virtsaputken alahalkioisuus eli hypospadiä ja siemenesteen heikko laatu ovat yhteydessä toisiinsa.
- ▶ Ne saattavat johtua kiveksen kehityshäiriöstä ja heikentyneestä sikiökautisten Leydigin solujen androgeenituotannosta.
- ▶ Nämä miesten lisääntymisröyhien häiriöt ovat voimakkaasti yleistyneet länsimaissa.
- ▶ Sukupuolikehitykseen osallistuvien geenien polymorfismit ja altistuminen ympäristön antiandrogeenisille hormonihäiritäjämikrokeleille saattavat altistaa näille neljälle lisääntymisröyhien häiriölle.

on tumassa kromosomin stabiliteetista ja DNA-vaurioiden korjauksesta vastaavan *PTEN*-kasvurajoitegeenin menettäminen (5). GCNIS-pohjalta syntyville kivessyöville on myös yhteistä genomien polyploidisaatio ja kromosomin 12 lyhyen varren geneettisen materiaalin monistuminen, yleisimmin lyhyen varren trisomia ja pitkän varren monosomia (9,16). Kromosomin 12 lyhyessä varressa sijaitsee geenejä, jotka auttavat solua välttämään apoptoosia ja ylläpitämään monikykyisyyttä sekä pärjäämään hypoksiaolosuhteissa. Onkogeneien mutaatiot ja monistumat sen sijaan ovat kivessyövässä harvinaisempia kuin missään muussa aikuisen kiinteässä syövässä (9).

Tästä huolimatta yksiselitteistä syytä GCNIS-solujen muuttumiseksi kivessyöväksi ei tunneta. Tiedetään, että syöpä ilmenee yleensä vasta testosteronipitoisuuden suurenuttua murrosiän myötä (5). Siksi arvellaan, että invasiiviseksi kasvaimeksi muuntuminen vaatii testosteronisytyksen. Kivessyöpä onkin äärimmäisen harvinainen hypogonadotropista hypogonadismia sairastavilla potilailla,

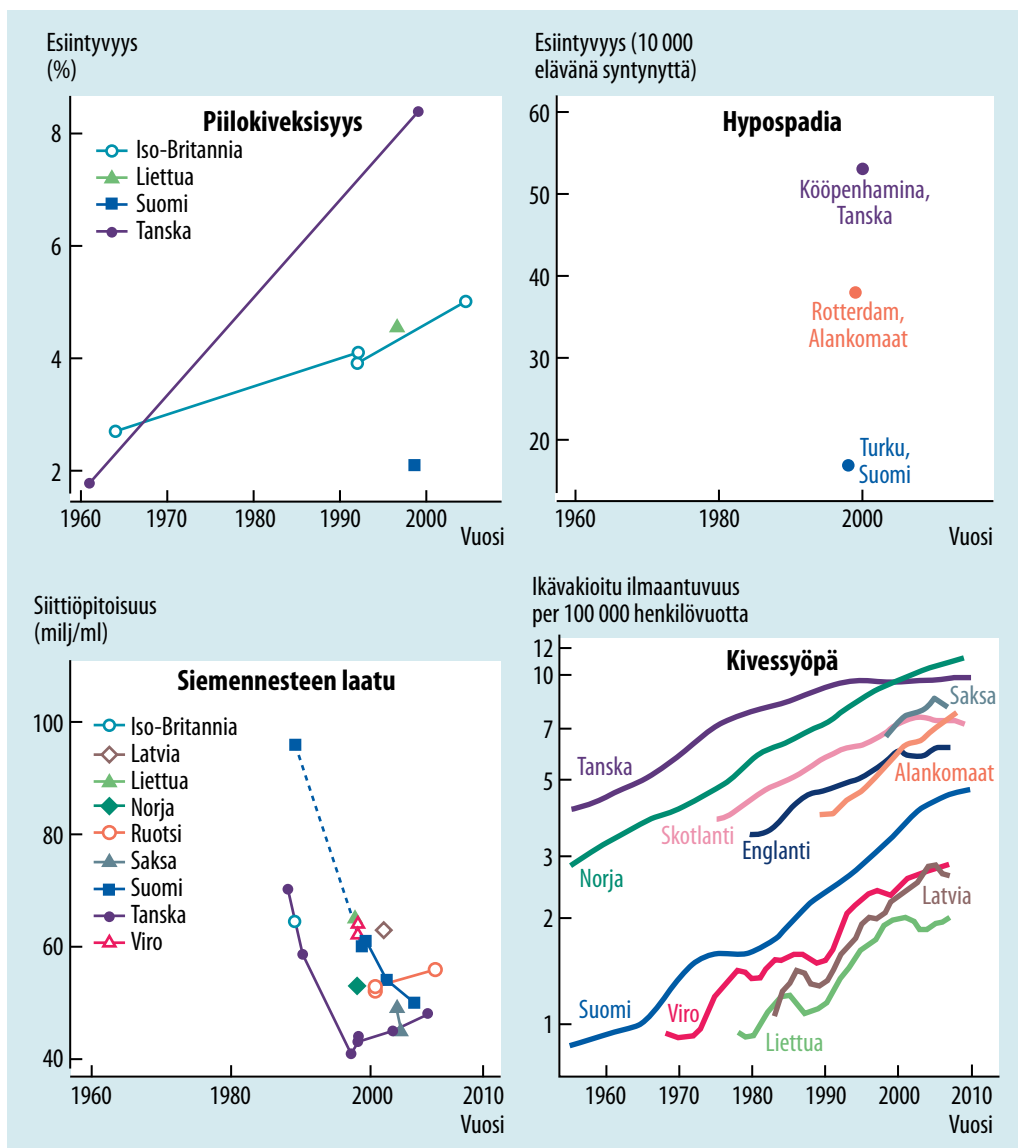


KUVA 2. Esimerkki kiveksen kehityshäiriöstä kivesbiopsianäytteissä. Kahden miehen kivesbiopsianäytteet. Alkuperäinen kuva Skakkebaek ym. (15). **A)** Normaalien siementiehyiden välissä nähdään siementiehyitä (D), joista itusolut puuttuvat ja nähdään vain Sertolin soluja. Näissä tiehyissä nähdään myös mikrokalkkia (M). Hematoksyliini-eosiinivärjäys. **B)** Kivesbiopsia, jossa nähdään sekä normaaleja siementiehyitä että GCNIS-muutosta. Immunohistokemiallinen OCT4-värjäys osoittaa embryonaalisen merkkiaineen ilmentymisen GCNIS-soluissa. i: GCNIS-solut sijaitsevat tiehyissä basaalisesti. ii: Osasuurennos jossa nähdään, OCT4-positiivisissa GCNIS-soluissa runsas kirkas solulima, isokokoinen atyyppinen tuma, sekä karkeutunut kromatiini.

joilla sukupuolihormonipitoisuudet pysyvät pieninä ilman hormonikorvaushoitoa (14). Lisäksi esimerkiksi androgeeniresistenssipotilailla osittain androgeenireseptorin vaimentava mutaatio lisää invasiivisen kivessyövän riskiä enemmän (sairastumisriski 15–20 % vs 5–7 %) kuin täysin inaktiivoina mutaatio (11).

Kiveksen kehityshäiriö – epidemiologia vihjeitä kivessyövän syntymekanismiin?

Kiveksen kehityshäiriö -hypoteesin mukaan kiveksen laskautumisen häiriöt, hypospadiia eli virtsaputken alahalkioisuus, siemennesteen huono tuotanto ja kivessyöpä ovat kiveksen

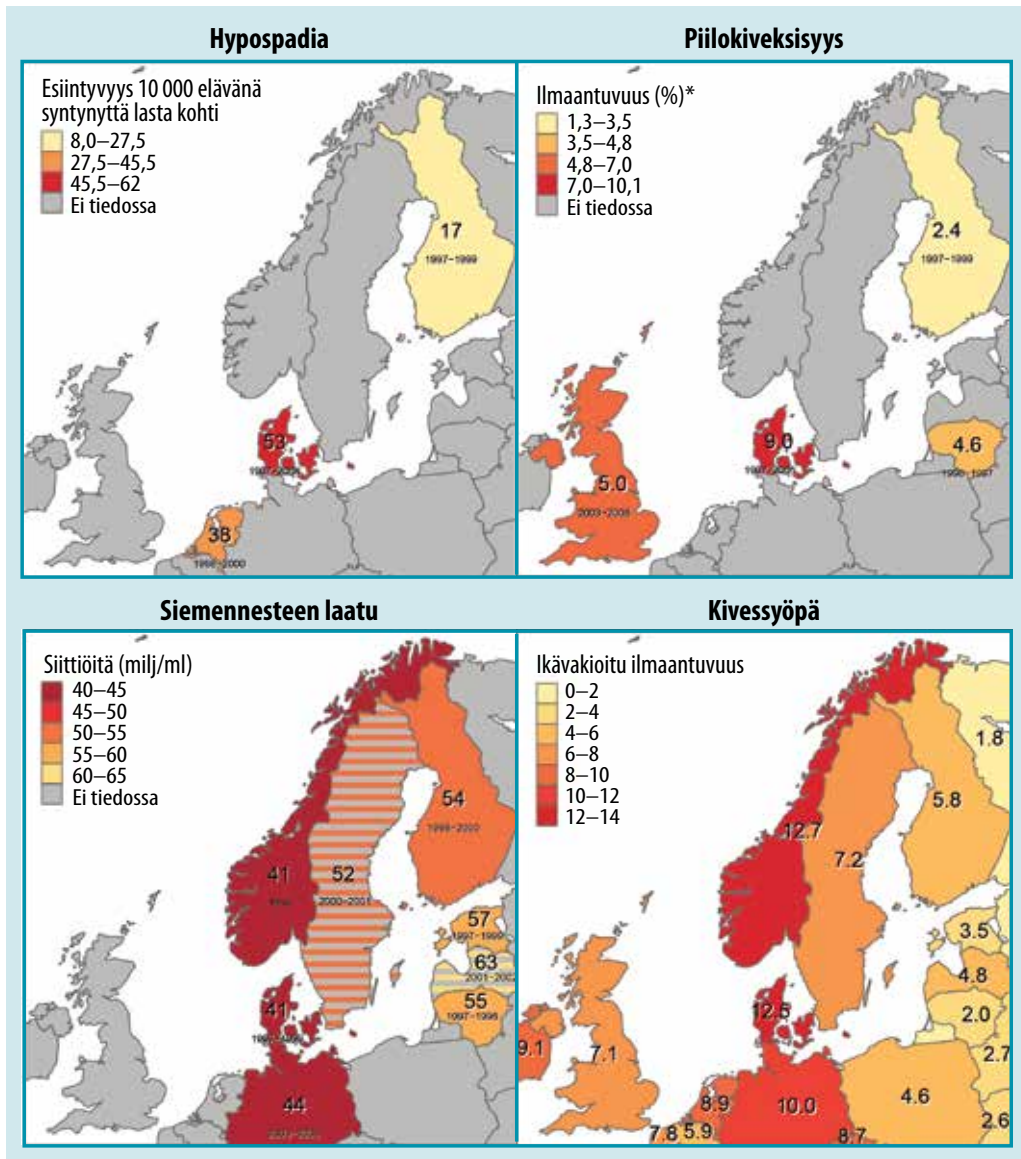


KUVA 3. Kiveksen kehityshäiriön ilmenemismuotojen esiintyvyyden muutokset Pohjois-Euroopassa. Kiveksen kehityshäiriön neljän ilmenemismuodon yleisyyden muutokset vuosina 1960–2014. Hypospadian ja piilokiveksisyyden esiintyvyyden suhteen huomioitu vain etenevät syntymäkohorttitutkimukset. Hypospadian ilmaantuvuus ilmoitettu 10 000 elävänä syntyneitä lasta kohti (mukaan lukien tytöt). Siemennesteen laadun suhteen on huomioitu vain väestöä edustavat nuorten miesten kohorttitutkimukset. Kivessyövän ilmaantuvuus ilmoitettu 100 000 henkilövuotta kohti maailman viitepopulaatiossa (1), kuvaaja muokattu viitteistä (7,15).

kehityshäiriön ilmenemiä ja saattavat johtua pienistä androgeenipitoisuuksista raskausaikana (15,17). Hypoteesi perustuu näiden neljän häiriön yhtenevään maantieteelliseen esiintyvyyteen, niiden välisiin assosiaatioihin, ja eläinkokeisiin perustuvaan ymmärrykseen kiveksen

Sertolin ja Leydigin solujen vuorovaikutuksesta miehen sukupuolikehityksen aikana.

Kivessyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt, ja lisäksi synnynnäinen piilokiveksisyys vaikuttaa yleistyneen ja siemennesteen laatu heikentyneen (KUVA 3). Näiden häiriöiden ilmaantu-



KUVA 4. Alueelliset erot kiveksen kehityshäiriön ilmenemismuotojen yleisyydessä Pohjois-Euroopassa. Kiveksen kehityshäiriön neljä ilmenemismuotoa jakautuvat Pohjois-Euroopassa epätasaisesti, ja häiriö on yleisin Tanskassa ja Norjassa. Itämeren alueella on havaittavissa selvä itä-länsiero. Hypospadijan ja piilokiveksisyyden esiintyvyyden suhteen huomioitu vain etenevät syntymäkohorttitutkimukset. Siemennesteen laadun esiintyvyyden karttakuva on mukailtu artikkelista Virtanen ym. (18), ja tutkimuksessa on huomioitu vain väestöä edustavat nuorten miesten kohorttitutkimukset, jotka on suoritettu 1997–2005. Yksivärinen kuvio viittaa metodologisesti standardoituihin tutkimuksiin, joissa abstinenssiaika ja mahdolliset laboratorioiden väliset erot on vakioitu. Kaksivärinen kuvio viittaa tutkimuksiin, joissa metodologia on samankaltainen mutta mahdollista laboratorioiden välistä systemaattista eroa ja abstinenssiaikaa ei ole vakioitu. Kivessyövän ilmaantuvuus ilmoitettu lukuna 100 000 henkilövuotta maailman viitepopulaatiossa Ferlayn ym. mukaan (2).

vuus vaikuttaa kulkevan käsi kädessä erityisesti Pohjoismaissa. Kivessyöpä, piilokiveksisyys ja hypospadija ovat yleisimpiä Norjassa ja Tanskassa sekä harvinaisimpia Suomessa (KUVA 4).

Siemennesteen laadussa vastaavanlainen itä-länsiero oli havaittavissa 2000-luvun alussa, jolloin suomalaismiesten siemennesteen laatu oli Euroopan parhaimmistoa (18). Tämän jäl-

keen siemennesteen laatu kuitenkin heikkeni Suomessa jyrkästi lähes samalle tasolle Tanskan ja Norjan kanssa (4). Pohjoismaiden sisäisten maahanmuuttajien kivessyöpäriski on ensimmäisen sukupolven maahanmuuttajilla yhtä suuri kuin lähtömaassa, mutta toisessa sukupolvessa sama kuin kohdemaassa (19). Tämän perusteella juuri raskausajan tai aivan varhaislapsuuden olosuhteet vaikuttavat määrävän kivessyöpäriskin.

Edellä mainitut neljä häiriötä ovat yhteydessä toisiinsa paitsi maantieteellisesti, myös yksilötasolla. Synnynnäinen laskeutumaton kives eli piilokives on kivessyövän merkittävä riskitekijä (20). Myös hypospadiapotilailla on todettu tavallista suurempi kivessyöpäriski, ja kivessyöpää sairastavien miesten hedelmällisyys on usein heikentynyt jo ennen kivessyövän toteamista ja hoitojen aloitusta (17). Lisäksi piilokives altistaa siemennesteen huonolle laadulle (20).

Pienentynyt androgeenipitoisuus kiveksen kehityshäiriön syntymekanismina

On myös biologisesti uskottavaa, että piilokiveksisyys, hypospadiasia, siemennesteen heikko laatu ja kivessyöpä muodostavat kokonaisuuden, jolla saattaa olla yhteinen alkusyy. Androgeenivajaus raskauden erityisen herkkyyskauden aikana aiheuttaa koe-eläimille piilokiveksisyyden, hypospadian ja heikon siemennesteen laadun (21). Ihmisen kivessyövän kaltaisia kasvaimia ei tavata jyrksijöillä, mutta androgeenivajaus aiheuttaa samanlaisia rakenteellisia muutoksia, joita havaitaan ihmisen kivessyövän yhteydessä.

Kivessyöpää esiintyy epätavallisen runsaasti potilailla, joiden raskausajan biologinen sukupuolikehitys on häiriintynyt edellä mainittujen androgeenireseptorin inaktivoivien geenimutaatioiden lisäksi esimerkiksi 45,X/46,XY-sukupuolikromosomimosaikismin vuoksi (11). Lisäksi genomilaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa kivessyöpään liitetyt yhden emäksen monimuotoisuudet (SNP, single nucleotide polymorphism) osuvat pääosin geeneihin, joiden tiedetään liittyvän sukurauhasten varhai-

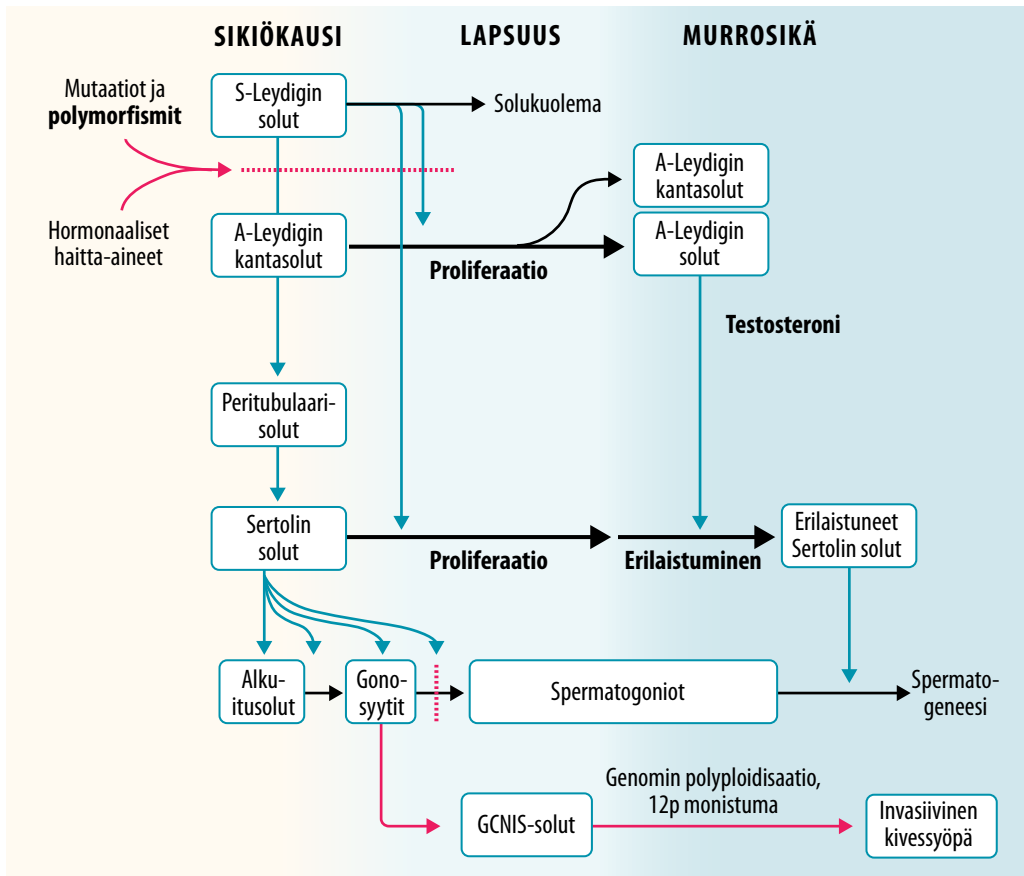
seen kehitykseen ja itusolusäätelyyn (5,11,15). Tämä on herättänyt ajatuksen siitä, että kivessyövän esiaste syntyy, kun sukurauhanen ikään kuin hämmentyy altistuessaan sekä munasarja- että kiveskehitykseen tavanomaisesti ohjauville ristiriitaisille viesteille (11,13). Tätä tukee muun muassa se, että GCNIS-solut ilmentävät sekä tavallisesti kiveskehityksessä tavattavia meioosia estäviä geenejä (*DMRT1*, *NANOS2*) että tavallisesti munasarjakehityksessä meioosin aikana ilmeneviä geenejä (*STRA8*, *SCP3*, *DMC1*) (13).

Viime aikoihin asti on ollut epäselvää, kuinka sikiöaikainen androgeenivajaus voi aiheuttaa aikuisena ilmenevän kivessyövän ja heikon siemennesteen laadun. **KUVA 5** havainnollistaa eläinkokeiden tulokset, joiden perusteella mekanismi näyttää olevan sikiökautisten Leydigin solujen vajaatoiminta, josta seuraa aikuisen Leydigin kantasolujen ja Sertolin solujen solunjakautumisen häiriintyminen sikiökaudella (22).

Antiandrogeeniset hormonaaliset haitta-aineet kiveksen kehityshäiriön synnyssä

Validoidun tietokonemallituksen perusteella jopa 800–2 560 hormonaalista haitta-ainetta kykenee sitoutumaan androgeenireseptoriin ja häiritsemään androgeenivaikutusta (23). Miehen lisääntymiselimistöä häiritsevien haitta-aineiden määrä on todennäköisesti vielä suurempi, koska osa yhdisteistä kuten esimerkiksi ftalaatit vaikuttavat antiandrogeenisesti eri mekanismeilla (24). 2000-luvun puolivälissä huomattiin, että yhdistelemällä näitä useita eri tavoin antiandrogeenisesti vaikuttavia hormonaalisia haitta-aineita turvallisina pidettyinä määrinä saadaan aikaan merkittävä myrkyväikutus (24,25).

Ihmiset altistuvat hormonaalisille haitta-aineille muun muassa ruoan, veden, hengitysilman, ihon ja huonepölyn kautta. Rasvaisen ja erityisesti eläinperäisen ravinnon myötä altistumme edelleen esimerkiksi PCB-yhdisteille (polyklooratut bifenyylit) ja dioksiineille niiden ehdittyä vuosien saatossa rikastua ravintoketjuun, vaikka PCB:iden tuotanto kiellettiin



KUVA 5. Kiveksen kehityshäiriön etiologinen malli. S-Leydigin solut = sikiöajan Leydigin solut, A-Leydigin solut = aikuistyyppin Leydigin solujen kantasolut. Musta nuoli kuvaa muutosta, sininen nuoli auttavaa vaikutusta ja punainen nuoli estovaikutusta ja epänormaalia kehitystä. Normaalisti sikiöajan Leydigin solut kuolevat varhaislapsuudessa, ja aikuistyyppin Leydigin solupopulaatio erilaistuu murrosiässä kiveksessä sijaitsevista aikuistyyppin Leydigin solujen kantasoluista. Sikiökauden Leydigin solut erittävät androgeeneja, jotka auttavat itusolujen erilaistumista peritubulaarisolujen ja Sertolin solujen kautta. Sikiökaudella ja mahdollisesti varhaislapsuudessa Leydigin solujen androgeenieritys auttaa Sertolin solujen ja aikuistyyppin Leydigin solujen proliferaatiota. Sertolin solut erilaistuvat ennen murrosikää ja alkavat vähitellen ilmentää androgeenireseptoria. Erilaistuneet Sertolin solut kykenevät välittämään androgeeniviestin itusoluille, mikä käynnistää spermatogeneesin.

Androgeenipitoisuuksien vähentäminen sikiökauden herkkyysaikana heikentää peritubulaarisolujen ja Sertolin solujen välittämää androgeeniviestiä itusoluille, mikä altistaa itusolujen erilaistumisen häiriöille. Androgeenipitoisuuksien vähentäminen myös hidastaa aikuistyyppin Leydigin solujen kantasolujen ja Sertolin solujen proliferaatiota, mikä altistaa pienemmälle aikuistyyppin Leydigin solumäärälle sekä Sertolin solumäärälle. Pienentynyt Sertolin solupopulaatio kykenee huolehtimaan pienemmästä määrästä itusoluja, mikä edelleen johtaa siemenesteen heikkoon laatuun. GCNIS = germ cell neoplasia in situ

jo vuosikymmeniä sitten ja dioksiinien syntyä on kyetty huomattavasti vähentämään (24). Toisia hormonaalisia haitta-aineita kuten polybrominoituja difenyyliettereitä on lisätty palonestoaineiksi esimerkiksi sähkölaitteisiin ja vaatteisiin, joista ne irtoavat ja rikastuvat huonepölyyn (24). Ftalaatteja puolestaan on

käytetty muun muassa pehmentämään muovituotteita ja lisäämään muovautuvuutta (24). Lisäksi esimerkiksi antiandrogeenisia auringon ultraviolettsuojia on lisätty aurinkorasvojen lisäksi muovituotteisiin, kosmetiikkaan ja huonekaluihin estämään niiden haalistumista (26). WHO:n hormonaalisten haitta-aineiden vai-

kutukset kokoavassa kymmenvuotiskatsauksessa epidemiologisten tutkimusten ja eläinkokeiden todettiin tukevan hypoteesia tiettyjen hormonaalisten haitta-aineiden yhteydestä lisääntyneeseen piilokiveksisyyden ja hypospadian riskiin (24). Lisäksi teollisuusonnettomuuksien jälkeinen altistuminen suurille pitoisuuksille hormonaalisia haitta-aineita vaikuttavaan yhteydessä siemennesteen heikentyneeseen laatuun (24). Monien muiden kemikaalien osalta yhteyttä ei voitu kunnolla arvioida tutkimusten puutteellisen määrän vuoksi (24).

Eläinkokeisiin ja epidemiologisiin tutkimuksiin pohjautuvan mallinnuksen perusteella hormonaalisten haitta-aineiden on arveltu aiheuttavan Suomessa ainakin 152 miljoonan euron vuotuiset kustannukset menetettynä tuottavuutena ja hoitokuluina kivessyövän ja piilokiveksisyyden lisääntyneen esiintyvyyden, hedelmöityshoitojen tarpeen kasvun ja aikuisiän pieniin testosteronipitoisuuksiin liittyvän lisääntyneen kuolleisuuden (alimmassa tertiilisessä 35 % suurempi kuolleisuus kuin ylimmässä) vuoksi (27,28).

JAAKKO J. KOSKENNIEMI, LL, väitöskirjatutkija
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka

ANNA-RIINA KOSKENNIEMI, LL, väitöskirjatutkija
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos ja Tyks-Sapa, patologia

HELENA E. VIRTANEN, dosentti
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos

JORMA TOPPARI, LT, professori
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka

Lopuksi

Vaikka kivessyövän ja kiveksen kehityshäiriön etiologiaa ei vielä tunneta tarkasti, ympäristön antiandrogeeniset hormonaaliset haitta-aineet todennäköisesti häiritsevät miehen lisääntymiselimistön kehitystä erityisesti sikiöaikana, sekä ehkä myös ensimmäisinä elinkuukausina ja murrosiän alussa, jolloin kiveksen Sertolin solut vielä jakautuvat. Kivessyöpä ja muut miehen lisääntymisterveyden häiriöt ovat yleistyneet, ja osassa maista keskimääräinen siemennesteen siittiöpitoisuus on vakiintunut alhaiselle tasolle. Väestötasolla altistuminen hormonaalisille haitta-aineille tulisi minimoida tiukemmalla ja haitta-aineiden yhteisvaikutukset paremmin huomioivalla kemikaalilainsäädännöllä sekä kattavalla biomonitoroinnilla. ■

* * *

Kiitämme Markku Kallajokea, Harry Kujaria, Anna Egger-tiä, Pekka Taimenta, Paula Vainiota ja Lotta Koskenniemeä käsikirjoituksen parannusehdotuksista.

SIDONNAISUUDET

Jaakko J. Koskenniemi: Apuraha (Juvenile Diabetes Research Foundation, Lastentautien tutkimussäätiö, Novo Nordisk, Sigrid Jusélius-säätiö, Suomen Akatemia, Suomen kulttuurirahasto, TYKS EVO, Novo Nordisk Foundation), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Turun Yliopisto)

Anna-Riina Koskenniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Turun yliopisto), työsuhde (TYKS SAPA-liikelaitos)

Helena E. Virtanen: Apuraha (Suomen Akatemia, Novo Nordisk Foundation)

Jorma Toppari: Apuraha (Juvenile Diabetes Research Foundation, Novo Nordisk, Sigrid Jusélius-säätiö, Suomen Akatemia, TYKS EVO, Novo Nordisk Foundation), asiantuntijapalkkio (Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Sandoz), luontopalkkio (Mylan)

SUMMARY

Testicular dysgenesis syndrome and etiology of testicular cancer

Gonocytes differentiate in late pregnancy or at the latest during the small boy's first months of life into spermatogonia, some of which continue to function as stem cells throughout life. The progenitor cells of testicular germ-cell cancer (seminoma and non-seminoma) are generated when differentiation of the gonocytes or the preceding primordial germ cells fails. The progenitor cells are gradually transformed into autonomous and ultimately invasively growing cells. The incidence of testicular cancer has multiplied throughout the world in recent decades. The majority of cases occur in young age after puberty following the increase in sex hormone levels. Based on epidemiological studies and animal experiments, it has been proposed that hypospadias, undescended testes (cryptorchidism), impaired semen quality, and testicular cancer are manifestations of a primary testicular dysgenesis. This testicular dysgenesis syndrome may originate from defective androgen action during fetal period, which may in addition be caused by genetic polymorphisms and exposure to endocrine disruptors.

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen syöpärekisterin tilastot [verkko-tietokanta]. Suomen syöpärekisteri. <http://tilastot.syoparekisteri.fi>.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, ym. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49: 1374–403.
3. International Agency for Research on Cancer [verkkosivu]. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, ym. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl* 2011;34:e37–48.
5. Elzinga-Tinke JE, Dohle GR, Looijenga LH. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. *Asian J Androl* 2015;17:381–93.
6. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, ym. Testicular germ cell tumours. *Lancet* 2016;387:1762–74.
7. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, ym. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014;65:1095–106.
8. Ghazarian AA, Trabert B, Devesa SS, ym. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Andrology* 2015;3:13–8.
9. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, ym. Germ cell tumours. Kirjassa: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, ym, toim. WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4. painos. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2016, s. 189–226.
10. Berney DM, Looijenga LHJ, Idrees M, ym. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology* 2016;69:7–10.
11. Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, ym. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol* 2015;45:124–37.
12. Svingen T, Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. *Genes Dev* 2013;27:2409–26.
13. Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E. Regulation of meiotic entry and gonadal sex differentiation in the human: normal and disrupted signaling. *Biomol Concepts* 2014;5:331–41.
14. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:303–23.
15. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, ym. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55–97.
16. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, ym. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19.
17. Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972–8.
18. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol* 2017;14:120–30.
19. Hemminki K, Li X. Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *Eur J Cancer* 2002;38:2428–34.
20. Bay K, Main KM, Toppari J, ym. Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nat Rev Urol* 2011;8:187–96.
21. Dean A, Sharpe RM. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 2230–8.
22. Kilcoyne KR, Smith LB, Atanassova N, ym. Fetal programming of adult Leydig cell function by androgenic effects on stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E1924–32.
23. Vinggaard AM, Niemelä J, Wedebye EB, ym. Screening of 397 chemicals and development of a quantitative structure–activity relationship model for androgen receptor antagonism. *Chem Res Toxicol* 2008;21:813–23.
24. Bergman Å, Heindel J, Jobling S, ym, toim. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. Geneva: World Health Organization 2013.
25. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:105–11.
26. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, ym. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl* 2012;35:424–36.
27. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, ym. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology* 2016;4:565–72.
28. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, ym. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 3007–19.