

Sara Marjalaakso

SYLKIRAUHASKASVAIMET

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2021

Sara Marjalaakso

SYLKIRAUHASKASVAIMET

Turun Yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos

Suu- ja leukakirurgia

Syyslukukausi 2021

Ohjaaja: Kristiina Heikinheimo, dosentti, Hammaslääketieteen laitos

Asiantuntijatarkastaja: Ilmo Leivo, professori, Biolääketieteen laitos

Laajuus: 20 opintopistettä

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

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos

MARJALAAKSO, SARA: Sylkirauhaskasvaimet

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 50 s
Suu- ja leukakirurgia
Marraskuu 2021

Syventävien opintojen opinnäytetyö toteutetaan kirjallisuuskatsauksena, joka käsittelee yleisimpiä sylkirauhaskasvaimia Maailman terveysjärjestö WHO:n uusimman (2017) luokituksen pohjalta.

Ihmisen sylkirauhaset koostuvat suurista ja pienistä sylkirauhasista. Sylkirauhasten tehtävänä on tuottaa vesiliukoista sylkeä, paksumpaa limaista sylkeä tai näiden yhdistelmää. Syljellä on tärkeitä tehtäviä ja normaali syljeneritys on välttämätöntä hyvän suuhygienian ja toimivan ruuansulatuksen kannalta.

Sylkirauhaskasvaimet ovat joukko harvinaisia kasvaimia, joiden erotusdiagnostiikka on hyvin haastavaa. Sylkirauhaskasvainten oireet riippuvat kasvaimen tyypistä ja luonteesta. Kasvain voidaan löytää oireiden perusteella, tunnustelemalla tai mikroskooppitutkimuksilla, mutta joskus se on sattumalöydös esimerkiksi kuvantamistutkimusten yhteydessä. Kasvaimen diagnoosi saadaan histopatologisella ja immunohistokemiallisella tutkimuksella. Kirurginen poisto on edelleen ensisijainen sylkirauhaskasvainten hoitomuoto. Sylkirauhaskasvainten geneettisen luonteen ja molekyyli-tason ilmiöiden ymmärtäminen ovat kulmakiviä tulevaisuuden taudinmääritykselle, taudinkulun ennustamiselle sekä tehokkaalle hoidolle.

Hammaslääkäri on suusairauksien erityisasiantuntija ja hänen on tunnettava sylkirauhasten normaali anatomia. Hammaslääkärin tulee osata ohjata potilas jatkotutkimuksiin, jos tavanomaisen hammaslääkärin kliinisen tutkimuksen tai potilaan kuvailemien oireiden perusteella epäillään sylkirauhaskasvainta.

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on perehtyä kotimaisiin ja vieraskielisiin julkaisuihin aiheesta sekä yhteen potilastapaukseen. Kotimaiset julkaisut ovat mm. Terveyskirjastosta ja vieraskieliset Pubmed-tietokannasta. Kotimaisia sekä vieraskielisiä tietokirjoja on myös käytetty lähteenä. Projektin tavoitteena on perehtyä sylkirauhaskasvainten luokitteluun, yleisyyteen, taudin syntyyn, oirekuvaan, hoitomuotoihin ja tunnettuihin geenivirheisiin. Lopuksi pohditaan sylkirauhaskasvageeinten merkitystä yksilö- ja väestötasolla.

Avainsanat: Adenooma, Asinus, Geenifuusio, Karsinooma, Sylkirauhaskasvain, Yhdistelmäproteiini

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. SYLKIRAUHANEN.....	2
2.1. Sylkirauhasten kehitys.....	2
2.2. Anatomia	2
2.2.1. Korvasylkirauhanen (glandula parotidea)	2
2.2.2. Leuanalussylkirauhanen (glandula submandibularis).....	3
2.2.3. Kielenalussylkirauhanen (glandula lingualis).....	3
2.2.4. Pienet sylkirauhaset	3
2.3. Toiminta ja merkitys.....	4
3. SYLKIRAUHASTEN KASVAIMET	6
3.1. Epidemiologia	6
3.2. WHO:n luokitus (2017)	6
3.3. Diagnostiikka	8
3.3.1. Diagnostisia menetelmiä	8
3.3.2. Diagnostisia ongelmia	9
3.4. Hoito	9
3.4.1. Leikkaushoito	9
3.4.2. Sädehoito	10
3.4.3. Lääkehoito.....	10
4. PAHANLAATUISET KASVAIMET.....	11
4.1. Mukoepidermoidikarsinooma.....	11
4.2. Adenokystinen karsinooma.....	12
4.3. Asinussolukarsinooma.....	13
4.4. Polymorfinen adenokarsinooma	15
4.5. Sylkitiehytkarsinooma.....	16
5. HYVÄNLAATUISET KASVAIMET.....	20
5.1. Pleomorfinen adenooma.....	20
5.2. Myoepiteliooma	22
5.3. Warthinin tuumori	23
5.4. Onkosytooma	25
6. EI-NEOPLASTISET EPITELIAALISET MUUTOKSET	27
6.1. Sklerosoiva polykystinen adenoosi.....	27
6.2. Nodulaarinen onkosyyttinen hyperplasia	28

6.3. Lymfoepiteliaalinen sialadeniitti	29
7. HYVÄNLAATUISET PEHMYTKUDOSMUUTOKSET	31
7.1. Hemangiooma	31
7.2. Lipooma.....	32
8. HEMATOLYMFAATTISET KASVAIMET	33
8.1. Limakalvoon liittyvä imusolmukekudos (MALT) -lymfooma	33
9. GEENIVIRHEET	35
10. POHDINTA	38
LÄHTEET.....	40

1. JOHDANTO

Suuria sylkirauhaseja on kolme: korvanalussylikirauhaset, leuanalussylikirauhaset ja kielenalussylikirauhaset. Pieniä sylkirauhasia on lukuisia ja ne sijaitsevat huulissa, suuontelossa ja lähengitysteiden limakalvoilla ja osin ruuansulatuskanavassa. Sylkirauhaskasvain saa alkunsa, kun sylkirauhaskudoksen solujen normaali solusykli häiriintyy. Sylkirauhaskasvaimet ovat väestössä kuitenkin harvinaisia, ja hyvänlaatuisten kasvainten osuus on suurempi kuin pahanlaatuisten.

Yleisimmät pahanlaatuiset sylkirauhaskasvaimet ovat adenokystinen karsinoma, mukoepidermoidi karsinoma, asinussolukarsinoma ja kirkassolu- karsinoma. Suurella osalla pahanlaatuisista kasvaimista on hyvä ennuste, mikäli ne huomataan varhaisessa vaiheessa eivätkä ne ole ehtineet lähettää etäpesäkkeitä. Hyvänlaatuisiin kasvaimiin kuuluvat muun muassa pleomorfinen adenooma, myoepiteliooma, tyvisoluadenooma ja Warthinin tuumori. Ne leviävät paikallisesti, mutta eivät lähetä etäpesäkkeitä. Osalla on taipumus uusiutua leikkaushoidon jälkeen ja esimerkiksi pleomorfinen adenooma voi muuttua pahanlaatuiseksi. Hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten lisäksi sylkirauhaskasvaimiin kuuluvat ei-neoplastiset epiteliaaliset muutokset, hyvänlaatuiset pehmytkudosmuutokset ja hematolymfaattiset kasvaimet, joissa ei nähdä mikroskooppisesti sylkirauhaskudoskasvaimille tyypillistä kasvainsolukkoa.

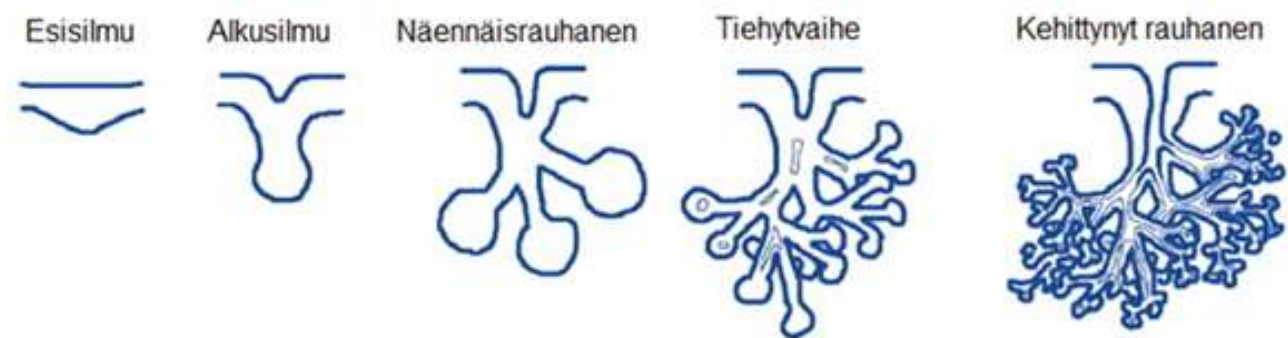
Sylkirauhaskasvainten diagnosointi, biologisen käyttäytymisen ennustaminen ja hoito vaativat perehtymistä kasvainten geneettisiin häiriöihin. Eri sylkirauhaskasvaintyypeillä havaitaan tiettyjä geenivirheitä. Usein kasvaimen kehityksen taustalla on yhdistelmäproteiinin eli fuusioproteiinin synty.

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee sylkirauhaskasvaimia. Työn alussa perehdytään sylkirauhasen normaaliin anatomiaan ja toimintaan. Työhön on koottu luettelo kaikista tunnistetuista sylkirauhaskasvainten päätyypeistä, joita on 40. Näistä 15 kasvaintyyppin piirteitä on kuvailtu tarkemmin. Lisäksi työssä esitellään sylkirauhaskasvainten yleisimmät geenivirheet (somaattiset mutaatiot ja vialliset geenien yhdistymät).

2. SYLKIRAUHANEN

2.1. Sylkirauhasten kehitys

Sylkirauhaset kehittyvät sikiökaudella uloimmasta alkiokerroksesta eli ektodermista. Ektodermista muodostuu silmuja, jotka kuroutuvat ektodermin alapuolella olevaan alkeissidekudokseen eli mesenkyymiin. Rauhanen saa tyypillisen muotonsa, kun silmujen pintasolut haaroittuvat. Haaroittumista säätelevät soluväliaineen rakenneosat, muun muassa kollageenit ja glykosaminoglykaanit, sekä monet kasvutekijät kuten WNT, EDA (ektodysplasiini) ja SHH (Sonic hedgehog). Haaroittumisen yhteydessä muodostuu putkimaisia rakenteita, joita muodostavat solut tuottavat sylkirauhasille tyypillisiä proteiineja. (Sariola ym. 2015.)



Kuva 1. Sylkirauhasen kehitysvaiheet. (Kuva: Tucker 2007, muokattu.)

2.2. Anatomia

Sylkirauhaset ovat avo- eli eksokriinisiä rauhasia, jotka jaetaan suuriin ja pieniin sylkirauhasiin. Pieniä sylkirauhasia on lukuisia suuontelossa ja ruuansulatuskanavassa. Suuria sylkirauhasia on kolme ja ne esiintyvät pareittain. Korvasylkirauhanen sijaitsee korvan edessä ja leuanalus- sekä kielenalussylkirauhaset sijaitsevat suunpohjassa. (Saarelma 2021.)

2.2.1. Korvasylkirauhanen (glandula parotidea)

Korvasylkirauhanen on kooltaan isoin suurista sylkirauhasista. Se tuottaa juoksevaa eli seroosia sylkeä ja amylaasia, joka tärkeä entsyymi ruuan sulatuksessa (Drake ym. 2015). Rauhanen sijaitsee ulomman puremalihaksen (m. masseter) takaosan päällä korvan lähellä. Korvasylkirauhanen muodostuu kahdesta osasta, pinnallisesta ja syvästä. Pinnallinen osa sijaitsee heti korvan etupuolella ja sitä ympäröi tiivis kalvorakenne (fascia parotidea). Suurin

osa rauhasesta muodostuu syvästä osasta, joka sijaitsee alaleuantakaisessa tilassa (retromandibulaarinen tila). Syvässä osassa ei ole ympäröivää kalvoa.

Sylki kulkee korvasylkirauhasesta suuonteloon Stensenin tiehyettä pitkin. Tiehyt sijaitsee horisontaalisesti ulomman puremalihaksen ylemmän puoliskon päällä ja sen ulostuloaukko (papilla ductus parotidei) paikantuu toisen ylämolaarin kohdalla. Se voidaan nähdä pienenä nyppylänä posken limakalvolla. (Paulsen ja Waschke 2018.) Rauhasen läpi kulkee muun muassa kasvohermo (n. facialis), ulompi kaulavaltimo (a. carotis externa), taaempi kasvojen laskimo (v. retromandibularis) ja useita imusolmukkeita. (Gervasio ym. 2011.)

2.2.2. Leuanalussylkirauhanen (glandula submandibularis)

Leuanalussylkirauhanen on sekarauhanen eli se tuottaa juoksevan syljen lisäksi limaista sylkeä (Hätälä 2019). Leuanalussylkirauhanen sijaitsee alaleuan kolmioalueella (trigonum submandibulare) ja sitä ympäröi oma kalvonsa. Rauhanen on osittain leveän suunpohjalihaksen (m. mylohyoideus) päällä ja laskostuu lihaksen takareunassa sen alle.

Leuanalussylkirauhasten tiehyet (Whartonin tiehyet) kulkevat suun pohjassa kielenalussylkirauhasia kohti ja yhtyvät kielenalussylkirauhasten tiehyisiin. Tiehyeiden ulostuloaukot sijaitsevat alahampaiden takana kielijänteen molemmilla puolilla. Rauhasen läpi kulkee kielihermo (n. lingualis), kielivaltimo ja -laskimo (a. ja v. facialis) ja paikallisia imusolmukkeita. (Paulsen ja Waschke 2018.)

2.2.3. Kielenalussylkirauhanen (glandula lingualis)

Kielenalussylkirauhanen on sekarauhanen, mutta tuottaa pääosin limaista eli mukoosia sylkeä (Sylkirauhaset. Solunetti. <https://www.solunetti.fi/fi/histologia/sylkirauhaset>). Se kulkee yhdensuuntaisesti alaleukaluun rungon kanssa. Kielenalussylkirauhasen tiehyet (Rivinuksen tiehyet) yhtyvät Warthonin tiehyeseen tai ne avautuvat suoraan suuonteloon. Kielenalussylkirauhasen ulostuloaukkoja on pitkin suunpohjaa hampaiden vieressä (ductus sublinguales minores). Rauhasen läpi kulkee kielenalusherme, -valtimo, ja -laskimo (n., a. ja v. sublingualis) ja kielihermo. (Paulsen ja Waschke 2018.)

2.2.4. Pienet sylkirauhaset

Pieniä sylkirauhasia löytyy suun limakalvoilta, suulaesta, kasvojen onteloista, nielusta, kurkunpäästä, henkitorvesta ja keuhkoputkista. Eniten niitä on huulten, poskien ja nielun limakalvoilla. Niillä on sama perusrakenne, kuin suurilla sylkirauhasilla. (Silvers ja Som

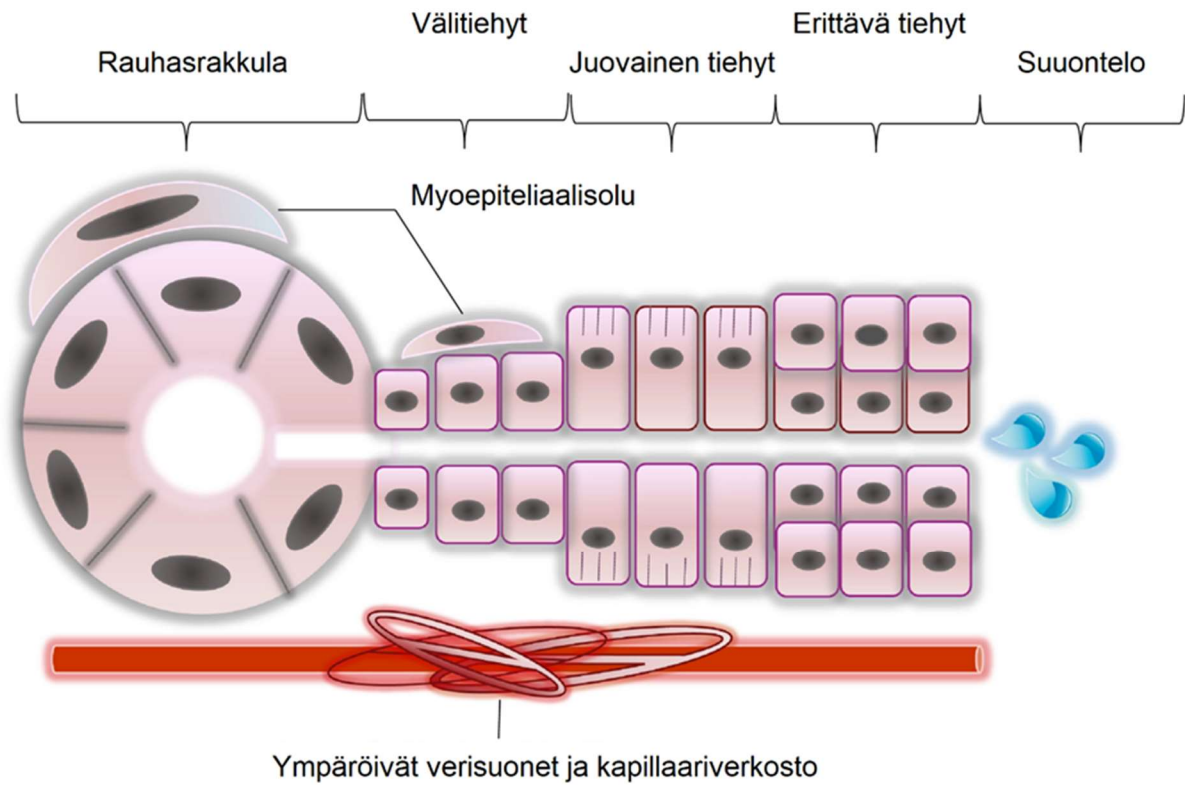
1998.) Pienet sylkirauhaset tuottavat limaista sylkeä. Rauhasesta limakalvolle johtava erittävä tiehyt on suora ja lyhyt. (Hätälä 2019.)

2.3. Toiminta ja merkitys

Autonominen hermosto säätelee sylkirauhasten toimintaa. Parasymptaattinen hermosto aktivoituu levossa ja sillä on vaikutusta syljen erityksen määrään. Sympaattinen hermosto puolestaan on aktiivisena toimintatilanteessa ja se vaikuttaa syljen koostumukseen ja laatuun. (Lehtoranta 2019.) Parasymptaattisen hermoston vaikutukset sylkirauhasiin ovat hallitsevia. Jos parasymptaattinen hermotus häiriintyy, rauhaset surkastuvat ja jos sympaattinen hermotus häiriintyy, rauhasen vasteet ärsykeille häviävät jopa kokonaan. (Silvers ja Som 1998)

Sylkirauhasten tuottama sylki huuhtelee suuta, aloittaa ruuansulatuksen ja on tärkeä tekijä immuunipuolustuksessa. Sylki koostuu suurimmaksi osaksi vedestä (99,5 %), lisäksi siinä on mm. elektrolyyttejä, proteiineja (esim. musiineja) ja peptidejä sekä spesifisiä ja epäspesifisiä puolustustekijöitä. Syljen pH on n. 6,5–7,4. Bikarbonaatti-, proteiini- ja fosfaattipuskurit ovat tärkeitä syljen puskurisysteemeitä.

Leposylki ja stimuloitu sylki eroavat toisistaan: Leposylki on hypotonista eli sen osmoottinen paine on plasman osmoottista painetta pienempi. Stimuloitu sylki on isotonista, eli sen osmoottinen paine on sama kuin plasman. Leuanalussylkirauhanen tuottaa 65 % leposyljestä, muut sylkirauhaset tuottavat lopun syljen. Stimuloidussa syljessä puolestaan 60 % tulee korvanalussylkirauhasesta. (Hätälä 2019.)



Kuva 2. Sylkirauhasen rauhasyksikkö muodostuu seroosia tai mukoosia sylkeä tuottavasta rauhasrakkulaosasta sekä tiehyeestä. Rakkulaa ympäröivät supistumiskykyiset myoepiteliaalisolut. Välitiehyt koostuu yksikerroksisesta kuutioepiteelistä ja juovainen tiehyt yksikerroksisesta laskostuneesta pylväsepiteelistä. (Kuva: Pedersen ym. 2018, muokattu).

3. SYLKIRAUHASTEN KASVAIMET

Sylkirauhaskasvaimet ovat moninainen joukko kasvaimia, jotka esiintyvät suurten ja pienten sylkirauhasten alueella. Kyhmy voi tuntua kiinteänä tiivistymä rauhasalueella ja se voi olla kivuton tai kipeä. Kasvainten luokitus on haastavaa, sillä hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet jaetaan lukuisiin ryhmiin. (Atula 2007.) Lisäksi pahanlaatuisten kasvainten pahanlaatuisuusaste on vaihteleva (Vuoristo ym. 2006).

Sylkirauhassyövän eloonjäämisennuste vaihtelee riippuen kasvaintyyppistä ja kasvaimen luonteesta. Keskimääräinen eloonjäämisennuste on 56 %, mutta esimerkiksi asinussolukarsinooman ennuste on yli 95 %. Elossaololuku kertoo, kuinka monta potilasta on hengissä viiden vuoden jälkeen diagnoosista. (Atula 2007.)

3.1. Epidemiologia

Sylkirauhaskasvaimet ovat väestössä harvinaisia ja niistä suurin osa on hyvänlaatuisia. 80% kaikista kasvaimista sijaitsee korvanalussylkirauhasessa ja niistä melkein viidesosa on pahanlaatuisia. Leuanalussylkirauhasissa sijaitsee 10 % kasvaimista ja loput 10 % ovat kielenalusrauhasissa ja pienissä sylkirauhasissa. Puolet pienten sylkirauhasten ja leuanalusrauhasten kasvaimista on pahanlaatuisia. Sylkirauhassyöpiä todetaan Suomessa alle sata vuodessa (Atula 2007). Vuonna 2019 naisilla todettiin 42 ja miehillä 36 uutta suurten sylkirauhasten syöpää (Pitkäniemi ym. 2019).

Pahanlaatuisista kasvaimista mukoepidermoidikarsinooma, asinussolukarsinooma ja adenokystinen karsinooma kattavat kaksi kolmasosaa kaikista sylkirauhasen syöivistä. Pleomorfinen adenooma on yleisin hyvänlaatuinen sylkirauhasen kasvain (n. 70–80 %). Warthinin tuumori on toiseksi yleisin hyvänlaatuinen kasvaintyyppi sylkirauhasissa. Sekä hyvänlaatuisten että pahanlaatuisten kasvainten hoidossa oleellista on riittävä kirurgia. (Atula 2007.)

3.2. WHO:n sylkirauhaskasvainluokitus (2017)

Kasvainluokitus perustuu histopatologiaan ja molekyylipatologiaan. Uusi teknologia ja uudet geenitekniikan menetelmät helpottavat kasvainten luokittelua.

Taulukko 1. Taulukkoon on koottu Maailman terveysjärjestö WHO:n luokittelemat sylkirauhaskasvaimet.

<p><u>Pahanlaatuiset kasvaimet</u></p> <p>Asinussolukarsinooma</p> <p>Sekretorinen karsinooma</p> <p>Mukoepidermoidikarsinooma</p> <p>Adenokystinen karsinooma</p> <p>Polymorfinen adenokarsinooma</p> <p>Epiteliaaliskarsinooma</p> <p>Kirkassolukarsinooma</p> <p>Tyvisoluadenokarsinooma</p> <p>Talirauhastyypin adenokarsinooma</p> <p>Tiehyensisäinen karsinooma</p> <p>Kystadenokarsinooma</p> <p>Adenokarsinooma, NOS</p> <p>Sylkitiehytkarsinooma</p> <p>Myoepiteliaalinen karsinooma</p> <p>Pleomorfisen adenooman karsinooma</p> <p>Karsinosarkooma</p> <p>Huonosti erilaistunut karsinooma:</p> <p> Neuroendokriininen ja ei- neuroendokriininen</p> <p> Eri-laistumaton karsinooma</p> <p> Suurisoluinen neuroendokriininen karsinooma</p> <p> Pienisoluisen neuroendokriininen karsinooma</p> <p>Lymfoepiteliaalinen karsinooma</p> <p>Levyepiteelikarsinooma</p> <p>Onkosyyttinen karsinooma</p>	<p><u>Hyvänlaatuiset kasvaimet, uudiskasvua esiintyy (neoplastisia kasvaimia)</u></p> <p>Pleomorfinen adenooma</p> <p>Myoepiteliooma</p> <p>Tyvisoluadenooma</p> <p>Warthinin kasvain</p> <p>Onkosytooma</p> <p>Lymfadenooma</p> <p>Kystadenooma</p> <p>Papillaarinen sialoadenooma</p> <p>Tiehytpapillooma</p> <p>Talirauhastyypin adenooma</p> <p>Kanalikulaarinen adenooma ja muut tiehytadenoomat</p>
<p><u>Hyvän- ja pahanlaatuisen välillä</u></p> <p>Sialoblastooma</p>	<p><u>Muut epiteliaaliset muutokset, joissa ei esiinny uudiskasvua (non-neoplastiset)</u></p> <p>Sklerosoiva polykystinen adenoosi</p> <p>Nodulaarinen onkosyyttinen liikakasvu</p> <p>Lymfoepiteliaaliset muutokset</p> <p>Interkalaarinen tiehytliikakasvu</p>
	<p><u>Pehmytkudosmuutokset</u></p> <p>Hemangiooma</p> <p>Lipooma/sialolipooma</p> <p>Imusolmukkeensisäinen faskiitti</p>
	<p><u>Hematolymfaattiset kasvaimet</u></p> <p>Limakalvoon liittyvä imusolmukekudos (MALT) -lymfooma</p>

(Leivo 2018)

Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitellään tarkemmin yleisimpiä WHO:n luokittelemia sylkirauhaskasvaimia.

3.3. Diagnostiikka

Lääkäri tutkii palpoimalla eli tunnustelemalla sylkirauhasten alueet. Myös hammaslääkäriin perustarkastukseen kuuluu sylkirauhasten tutkiminen. Sylkirauhasia tunnustellaan korvien, leukakulman ja leuankärjen alta sekä suun sisäpuolelta.

Hyvänlaatuisen sylkirauhaskasvain ilmenee yleensä kivuttomana kyhmyinä. Pahanlaatuisen kasvaimen puolestaan liittyy usein kyhmyjen nopea kasvu, kipu ja kasvohermon halvaantuminen. (Vuoristo ym. 2006.)

3.3.1. Diagnostisia menetelmiä

Sylkirauhasten alueelta löytynyt kyhmy tulee aina tutkia tarkemmin. Alkuvaiheessa rauhanen kuvataan ultraäänellä ja samalla kasvaimesta voidaan ottaa ohutneulanäyte. Kuvauksessa tutkitaan myös lähellä olevat imusolmukkeet. Kyhmyjen laadusta ei kuitenkaan näillä tutkimusmenetelmillä saada vielä varmuutta. Jos kyseessä on selkeä kasvain, se poistetaan leikkauksella ohutneulanäytteen tuloksesta riippumatta. Jos kyhmyjen arvellaan olevan pahanlaatuinen, voidaan siitä ottaa magneettikuva tai tietokonetomografia levinneisyyden selvittämiseksi. (Atula 2007.)

Tarkempaa diagnoosia varten sylkirauhaskasvain joudutaan usein poistamaan. Poistetun sylkirauhaskasvaimen histopatologisessa tutkimuksessa tarkastellaan mikroskoopilla yksittäisten solujen lisäksi kasvainsolujen muodostamia rakenteita, kasvaimen reunan kulkua sekä kasvainta ympäröivää kudosta. Histopatologisen tutkimuksen lisäksi käytetään immunohistokemiallisia ja molekyylipatologisia tutkimusmenetelmiä, joiden avulla kasvain luokitellaan proteiini- tai geenimuutoslöydösten perusteella (Carpén ja Kosma 2013). Geeni- ja proteiinimuutoksia esitellään omassa kappaleessa.

Suurten sylkirauhasten karsinoomien levinneisyysasteen määrittämisessä käytetään yleisesti tuttua TNM-luokitusta. T (tumor, T1- T4) kertoo kasvaimen koon, N (nodus) kertoo paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden määrän ja M (metastasis) kertoo kaukoetäpesäkkeiden määrän. (El-Naggar ym. 2017.) TNM-luokituksen perusteella voidaan tehdä arvio potilaan ennusteesta. Varhaisvaiheen syövässä (T1-2N0M0) ennuste on selkeästi korkeampi verrattuna etäpesäkkeitä lähettäneeseen syöpään. (Jang ym. 2018.)

3.3.2. Diagnostisia ongelmia

Ohutneulanäyte (FNAC eli fine needle aspiration cytology) on laajasti käytössä eri lääketieteen aloilla. Yleisesti sitä pidetään hyvin luotettavana tutkimusmenetelmänä, sillä sen herkkyys (sensitiivisyys) ja tarkkuus (spesifisyys) ovat erittäin korkeatasoisia. Sylkirauhaskasvainten diagnostiikassa pelkkä ohutneulanäytteen käyttö on kuitenkin ongelmallista. Sylkirauhaskasvaintyypeillä on keskenään paljon samankaltaisia sytologisia piirteitä. Lisäksi monet muut pään- ja kaulan alueen muutokset voivat jäljitellä sylkirauhaskudoksen muutoksia ja toisinaan hyvänlaatuisten samaa solualkuperää olevien kasvainten erottaminen pahanlaatuisista on haastavaa. Ohutneulanäytteen herkkyys erottaa hyvänlaatuiset sylkirauhaskasvaimet pahanlaatuisista vaihtelee 54–98 %:n välillä eri tutkimusten mukaan. Näytteen tarkkuus on melko korkea vaihdellen välillä 88–99 %. Näytteen herkkyys ja tarkkuus erottaa toisistaan neoplastiset ja ei-neoplastiset muutokset ovat 79–100 % ja 71–100 %. (Tyagi ja Dey 2015.)

Sylkirauhasen kyhmy voi olla muukin, kuin sylkirauhaskasvain ja tätä on mahdotonta arvioida pelkän kliinisen tutkimuksen perusteella. Levyepiteelikarsinooman etäpesäkkeet ja imusolmukekyhmykasvaimet, etenkin Sjögrenin oireyhtymäpotilailla B-soluiset MALT-lymfoomat (limakalvoon liittyvä imusolmukekudos lymfooma), ovat yleisimpiä pahanlaatuisia kasvaimia suurten sylkirauhasten alueella. Kasvaimen lisäksi kyhmy voi olla esimerkiksi suurentunut hyvänlaatuinen imusolmuke, lymfadenopatia, sarkoidoosi tai lymfoepiteliaalinen muutos. (Atula 2007.)

Diagnoosi voi vääristyä näytteenottovirheen takia: ohutneulanäytteessä neulan väärä sijainti, verenvuoto ja sidekudoksen tai hyaliinin sotkeutuminen näytteeseen voivat estää patologisten solujen havaitsemisen. Ohutneulanäytteen tai histologisen näytteen käsittelyssä voi tapahtua virheitä tai tutkimustulosten arviointi osoittautuu liian haasteelliseksi. Esimerkiksi asinussolukarsinooman solut voivat olla hyvin samankaltaisia terveen sylkirauhaskudoksen solujen kanssa. (Tyagi ja Dey 2015.)

3.4. Hoito

3.4.1. Leikkaushoito

Sylkirauhaskasvainten ensisijainen hoito on leikkaushoito, joka keskittyy usein erikoissairaanhoidon leuan- ja kaulanalueen haastavan anatomian vuoksi. Sylkirauhaskasvainten leikkauksessa tulee itse kasvaimen lisäksi poistaa myös kasvaimen ympärillä

olevaa rauhas kudosta. Jos poisto on riittämätön, kasvain – myös hyvänlaatuinen – voi uusiutua. Pleomorfinen adenooma on esimerkki uusiutuvasta hyvänlaatuisesta kasvaimesta. Merkittävä leikkaushoitokomplikaatio on kasvohermo halvaus, jonka todennäköisyys on huomattavasti suurempi uusintaleikkauksissa. (Atula 2007.) Korvasylkirauhasleikkauksissa kasvohermo joudutaan uhraamaan, jos kasvain on levittänyt sen ympärille. Muutoin kasvohermon toiminta pyritään aina säilyttämään mahdollisuuksien rajoissa. Pienten sylkirauhasten kasvainten poiston yhteydessä poistetaan myös kasvaimen ympärillä olevaa kudosta. (Grénman ym. 2013.)

Leikkauksen laajuus riippuu kasvaimen laadusta, koosta ja levinneisyydestä. Usein korvasylkirauhasen hyvänlaatuisen kasvaimen poiston lisäksi riittää rauhasen pintalohkon poisto. Leuanalusrauhanen poistetaan usein kokonaan, sillä puolet sen kasvaimista ovat pahanlaatuisia ja näissä syövässä on merkittävä piilevien etäpesäkkeiden riski. Syöpien leikkaukseen voidaan yhdistää superselektiivinen kauladissektio, jossa poistetaan yksi tai kaksi imusolmuketasoa. (Focus Oncologiae 2014.)

3.4.2. Sädehoito

Sädehoito on paikallista kasvaimen kohdistuvaa hoitoa, jossa kasvaimen läpi suunnataan neutroni-, raskasione- tai protonisuihku. Ensisijaista sädehoitoa suositellaan leikkauksesta kieltäytyville potilaille tai potilaille, joille leikkaushoitoa ei ole mahdollista tehdä. Myös etäpesäkkein levinnyttä tautia voidaan hoitaa sädehoidolla. (Guzzo ym. 2010.) Leikkauksen jälkeen saadaan selvyys kasvaintyyppistä. Sädehoitoa annetaan kasvaintyyppin, leikkausmarginaalien ja levinneisyyden perusteella. (Focus Oncologiae 2014).

3.4.3. Lääkehoito

Laajemmalle levinnyttä sylkirauhassyöpää hoidetaan leikkauksen ja sädehoidon lisäksi kemoterapialla. Kemoterapiaa koskevia suosituksia ei juuri ole, sillä tutkimusaineisto on niukka. Vain muutamilla solunsalpaajilla, kuten 5-fluorourasiililla, doksorubisiinilla ja sisplatiinilla, on todettu olevan kliinistä hyötyä levinneen syövän hoidossa.

Uudempia yksilöllisiä lääkeaineita ovat erilaiset täsmälääkkeet, jotka tehoavat spesifisesti tiettyihin kohdemolekyyleihin. Sylkirauhasten syöpäsoluissa ilmenee etenkin *HER2*-, *KIT*-, *EGF*- ja androgeenireseptoriperheitä. Niiden ilmentyminen liittyy mahdollisesti kasvainten histogeneettiseen alkuperään. Hoidossa käytettyjä kohdennettuja lääkeaineita ovat esimerkiksi imatinibi ja setuksimabi. (Wang ym. 2016.)

4. PAHANLAATUISET KASVAIMET

WHO luokittelee pahanlaatuiset sylkirauhaskasvaimet histologisten tunnusmerkkien mukaan 20:een eri pääluokkaan. Pahanlaatuisia kasvaimia esiintyy sekä suurissa, että pienissä sylkirauhasissa. Sylkirauhassyövät ovat harvinaisia: niiden osuus kaikista pään ja kaulan syövästä on vain 1–6 %. (Wang ym. 2016.)

4.1. Mukoepidermoidikarsinooma

Mukoepidermoidikarsinooma (MEC) on yleisin, usein korvanalussylkirauhasissa esiintyvä sylkirauhaskarsinooma ja sen osuus kaikista pahanlaatuisista sylkirauhaskasvaimista on noin 30 %. (Lewis ym. 2016.) Suomessa se on toiseksi yleisin sylkirauhaskarsinooma. (Luukkaa ym. 2005.) MEC:aa esiintyy kaikenikäisillä ja se on lasten ja nuorten aikuisten yleisin sylkirauhaskarsinooma. Korvasylkirauhasten lisäksi sitä voi esiintyä suun limakalvojen pienissä sylkirauhasissa ja leuanalussylkirauhasissa. MEC voi olla matala, keskivaikea tai korkea pahanlaatuisuusasteeltaan. (El-Naggar ym. 2017.)

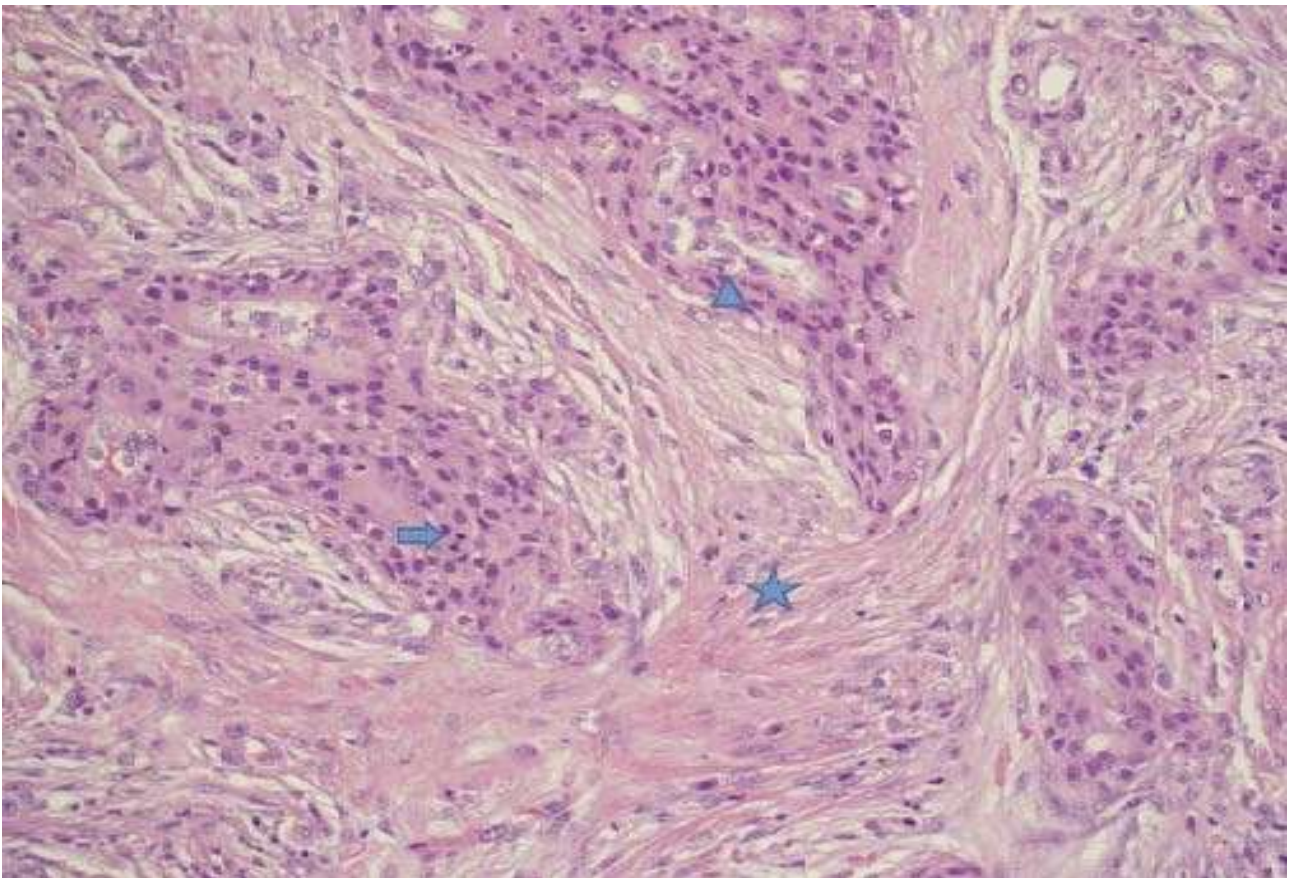
Kasvaimen kliininen ilmentyminen riippuu sen sijainnista, koosta ja erilaistumisasteesta. Makroskooppisesti MEC tuntuu tyypillisesti pehmeänä tai kiinteänä kystamaisena massana. Kasvain on tyypillisesti kivuton ja laajenee hitaasti. Suunsisäiset ja pinnalliset MEC:t voivat muistuttaa mukoseelea (limamainen kysta) tai verisuonimuutosta. (Luukkaa 2010, El-Naggar ym. 2017.) Matalan pahanlaatuisuusasteen MEC:n ohutneulanäytteessä nähdään limaa, makrofageja ja satunnaisia epiteelisoluja, kun taas korkeasteisen solunäytteessä on enemmän epätyypillisiä soluja, mitoottisia soluja ja nekroottisia eli tuhoutuneita soluja.

Histopatologisesti MEC on kystamainen ja kiinteä ja se muodostuu levyepiteelisoluista, limaa tuottavista soluista ja välimuotoisista soluista. Keratiinimuodostus on harvinaista. Matalan pahanlaatuisuusasteen MEC on kystamainen, hyvin rajautuva ja limaa tuottavia soluja on runsaasti. Keskivaikean pahanlaatuisuusasteen MEC on kiinteämpi ja epätarkkarajaisempi sekä sen kasvainsolut ovat monimuotoisemmat. Korkean pahanlaatuisuusasteen MEC sisältää vähintään yhden seuraavista piirteistä: nekroosi; normaalista solutyypistä poikkeava ja huonosti erilaistunut ulkomuoto; mitoosiaktiivisuus tai hermon ympärille, luuhun, veri- tai imusuonistoon leviäminen.

Suurella osalla mukoepidermoidikarsinoomista todetaan olevan t(11;19)(q21;p13) -kromosomitranslokaatio ja fuusiogeeni *CRTC1-MAML2*. Pienessä joukossa havaitaan myös t(11;15)(q21;q26)-kromosomitranslokaatio ja fuusiogeeni *CRTC3-MAML2*. Translokaatiot ja fuusiogeenit esiintyvät tyypillisesti matalan ja keskivaikean pahanlaatuisuusasteen

MEC:ssa nuoremmilla potilailla, mutta myös korkean asteen MEC voi olla fuusiopositiivinen. (El-Naggar ym. 2017.)

Elinajanodote ja kasvaimen ennustetekijät riippuvat kasvaimen pahanlaatuisuusasteesta. Matalan ja välimuotoisen pahanlaatuisuusasteen MEC:t ovat korkea-asteisia vähemmän aggressiivisia ja hyvin hoidettavissa riittävällä kirurgisella leikkauksella. Matala-asteisen MEC:n 10-vuotiselossaololuku on noin 90 %, kun taas korkea-asteisilla se on selkeästi huonompi, 25 %. (El-Naggar ym. 2017.)



Kuva 3. Mukoepidermoidikarsinooman histologisessa kuvassa näkyy mitooseja (nuoli), uudisverisuonen muodostusta (nuolen pää) sekä desmoplasmista välikudosta (tähti) (Kuva: Lewis ym. 2016).

4.2. Adenokystinen karsinooma

Adenokystinen karsinooma (ACC) on toiseksi yleisin korvanalussylkirauhasessa esiintyvä syöpä (Lewis ym. 2016). Suomessa se on yleisin sylkirauhassyöpä (Luukkaa 2005). Keskimääräinen sairastumisikä on 57 vuotta ja ACC on hieman yleisempi naisilla. Kaikista

sylkirauhaskasvaimista sen osuus on alle 10 %. Se on hitaasti kasvava, mutta sinnikäs epiteeli ja myoepiteelisoluista koostuva kasvain. Korvasylkirauhasen lisäksi ACC:n tyypillinen sijainti on suu- ja nenäonteloiden pienissä sylkirauhasissa. (El-Naggar ym. 2017).

Kliinisesti kasvainalueella esiintyy usein turvotusta ja joskus tunnottomuutta tai kipua. Myös kasvojen ja kielen heikkoutta voi ilmetä. Makroskooppisesti ACC-kaavain on kiinteä, valkoharmaa rajoittumaton massa. Korkean pahanlaatuisuusasteen ACC:ssa voidaan nähdä nekroosia ja verenvuotoa. ACC voidaan luokitella histologisen kuvan mukaan eri kasvaintyyppeihin: putkimaiseen, pienireikäiseen ja kiinteään. Reikäinen rakenne on helpoiten tunnistettavissa tarkkarajaisista liman täyttämistä rei'istä. Putkimaisessa tyypissä putkirakenteiden seinämän kasvainsolut ovat kahdessa kerroksessa ja niiden tumissa havaitaan hyperkromasiaa. Kiinteärakenteinen muoto kostuu tasaisesta kasvainsolumatosta ja ne ovat usein aggressiivisempia kuin putkimaiset tai pienireikäiset muodot. (Lewis ym. 2016, El-Naggar ym. 2017.)

Lähes kaikissa ACC-tapauksissa on kromosomitranslokaatio t (6;9) (q22-23; p23-24) ja sen fuusiogeneeni *MYB-NFIB*. Tätä fuusiogeneeniä ei ole tunnistettu muissa syövissä. (Focus Oncologiae 2014.) Translokaatio saa *MYB*-onkogeneenin sulautumaan *NFIB*-geeniin, jolloin *MYB*-kohteet aktivoituvat ja mm. apoptoosi ja solusyklin hallinta muuttuvat. *MYB*:n voimakas yli-ilmentyminen korreloi huonoon eloonjäämiseen. Joissakin tapauksissa on poikkeavuuksia reseptorityrosiinikinaasien C-kit:n, EGFR:n ja HER2/neu:n toiminnassa. (Lewis ym. 2016.)

ACC:n ennuste on vaihteleva, mutta keskimääräinen 10-vuoden elossaololuku on 50–70 %. Imusolmuke-etäpesäkkeitäkin on raportoitu, joskin ne ovat harvinaisia. Kaukoetäpesäkkeitä ilmenee yli puolessa tapauksista. Etäpesäkkeitä löydetään tyypillisesti keuhkoista, luusta, maksasta ja aivoista. Hoitona on radikaali kirurgia ja leikkauksenjälkeinen sädehoito. Intensiivimoduloidun sädehoidon ja hiili-ionisuihkun on osoitettu hidastavan taudin etenemistä, parantavan paikallisen hoidon seurantaa ja yleistä eloonjäämistä. (El-Naggar ym. 2017.)

4.3. Asinussolukarsinooma

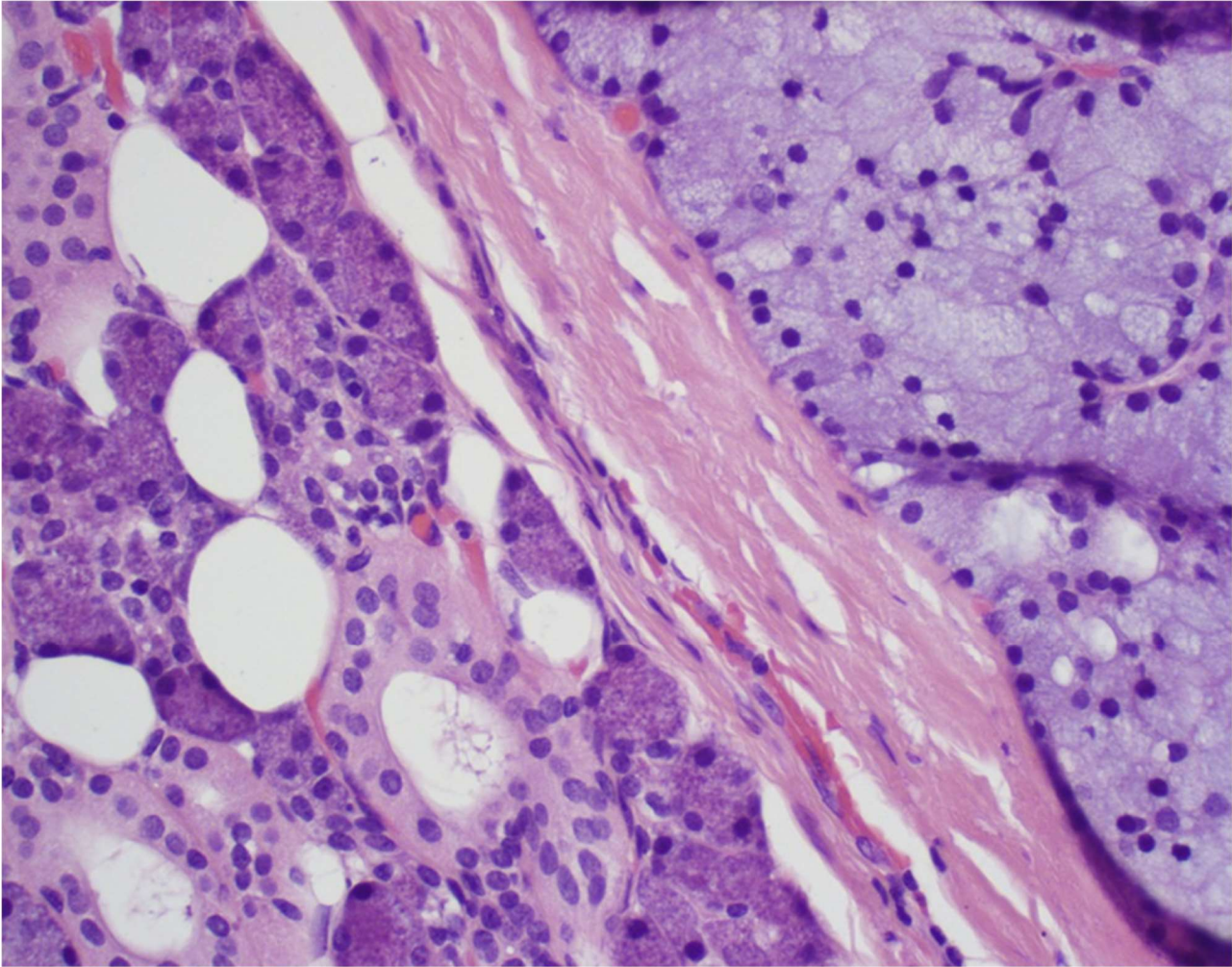
Asinussolukarsinooma (AcCC) on hitaasti kasvava, pahanlaatuisussasteeltaan matala ja sen osuus kaikista korvasylkirauhaskasvaimista on 10–15 % (Lewis ym. 2016). Suomessa AcCC on kolmanneksi yleisin sylkirauhassyöpä (Luukkaa ym. 2005). Yli 90 % kasvaimista esiintyy korvanalussylkirauhasissa. Keskimäärin potilaat sairastuvat 50-vuotiaina, mutta

tautia tavataan myös vanhemmilla ja joskus hyvin nuorilla. AcCC on toiseksi yleisin sylkirauhasen pahanlaatuinen kasvain lapsilla. (El-Naggar ym. 2017). AcCC:aa diagnosoidaan pääasiassa valkoihoisilla (85 %), harvemmin tummaihoisilla tai muilla etnisen taustan omaavilla (15 %) (Vander Poorten ym. 2015).

Kasvain on kliinisesti usein yksittäinen, mutta se voi olla myös nystymäisistä osista muodostunut ja osittain sekoittunut ihoon. Kolmanneksella potilaista esiintyy kipuilua ja pienelle osalle kehittyy kasvohermohalvaus. (El-Naggar ym. 2017.) Tyypillinen oire on hitaasti kasvava turvotus. Vähäisen oireilun vuoksi diagnoosi usein myöhästyy ja kasvaimen kipeytyminen ja kiinnittyminen viereisiin kudoksiin heikentävät ennustetta. Imusolmuke-etäpesäkkeet ovat harvinaisia. (Vander Poorten ym. 2015).

AcCC:ssa syöpäsolut muodostavat rakkulamaisia (asinaarisia) muodostelmia. Rakkulamaisissa ja putkimaisissa soluissa on paljon variaatioita: nestetäytteiset, kirkaat, onkosyyttiset solut muodostavat kiinteitä, pieniä kystamaisia ja rakkulaisia rakenteita. Myös nystymäisiä rakenteita voi esiintyä, jolloin niissä on suurempia kystamaisia rakenteita ja nystymäistä solunjakautumista. Asinussolut ovat suuria monikulmaisia soluja, joissa solulima on rakeinen ja tuma epäkeskinen. Solunjakautumisia eli mitooseja ja nekroosia esiintyy harvemmin. Kasvainsolujen tunkeutuminen hermoon tai sidekudoksen hyalinisoituminen ovat merkkejä kasvaimen aggressiivisesta ilmiästä, vaikka kasvain ei muuten ole usein paikallisena kovin aggressiivinen. (El-Naggar ym. 2017.) Merkkiaineiden DOG1:n ja SOX10:n immunopositiivisuus kertovat AcCC:n erilaistumisesta. (Vander Poorten ym. 2015.)

Genetiinen profiili on vielä epäselvä, mutta AcCC:ssa fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K)-reitissä on havaittu muutoksia. AcCC:n ennuste on hyvä: 20-vuotis eloonjäämisluku on 90 %, naisilla hieman parempi kuin miehillä. Kasvaimen suuri koko, korvasylkirauhasen sisempään osaan kiinnittyminen, etäpesäkkeet mm. kaulan imusolmukkeisiin ja riittämätön leikkaus johtavat huonoon ennusteeseen. (El-Naggar ym. 2017.) Matala-asteiselle AcCC:lle pelkkä leikkaus voi olla riittävä hoito. Useissa tapauksissa tauti on kuitenkin uusiutunut liian suppean leikkausmarginaalin takia. Leikkauksenjälkeisellä sädehoidolla ei ole kliinistä lisämerkitystä matalan asteen AcCC:issa. Etäpesäkkeitä lähettävien, hermostoon levinneiden tai hyvin aggressiivisten tapauksien leikkaushoitoon voidaan yhdistää sädehoito, mutta kliininen hyöty näissäkin tapauksissa on kyseenalainen. Hyväksytyjä täsmälääkkeitä AcCC:an hoitoon ei ole, vaikka esim. mTOR-estäjillä on todettu olevan vaikutusta kasvaimen kasvun hidastumiseen. (Vander Poorten ym. 2015.)



Kuva 4. Asinussolukarsinoomassa sidekudossäikeen oikealla puolella olevissa karsinomasoluissa on vähemmän rakeista solulimaa kuin vasemmalla puolella nähtävän normaalin sylkirauhasen soluissa (Kuva: Lewis ym. 2016).

4.4. Polymorfinen adenokarsinooma

Polymorfinen adenokarsinooma (PAC) on luultavasti toiseksi yleisin pienissä sylkirauhasissa esiintyvä pahanlaatuinen kasvain (Vander Poorten ym. 2018). Suomessa vuosina 1991–1996 sitä todettiin vain 8 potilaalla (Luukkaa ym. 2005). Yli 70 % potilaista on 50–70-vuotiaita ja keskimääräinen sairastumisikä on 59 vuotta. Naisilla sitä esiintyy kaksi kertaa enemmän kuin miehillä. Pienten sylkirauhasien kasvaimena PAC voidaan nähdä intraoraalisesti eli suun sisällä. Suurin osa tapauksista sijaitsee suulaessa, mutta se voi saada alkunsa myös posken, ylähuulen tai kielen tyven limakalvon, tai takahampaiden takana olevan alueen pienistä sylkirauhasista. Suurissa sylkirauhasissa, nenänielussa ja kyynelrauhaisissa sitä tavataan harvoin. (El-Naggar ym. 2017.)

PAC esiintyy usein kivuttomana, kiinteänä ja rajoittuneena kyhmynä. Verenvuotoa, kyhmyn pinnassa näkyviä vuorisuonilaajentumia ja haavaumia voi myös esiintyä. Histologisesti kasvaimelle on tyypillistä solujen monimuotoisuus ja voimakas solumäärän kasvu. Kasvainsolut ovat melko pienikokoisia sekä keskenään samanmuotoisia. Niiden tumat ovat ovaalinmalliset ja lievästi tummentuneet (hyperkromaattiset) ja tumajyväset ovat satunnaisesti näkyvissä. Nekroosia voi olla korkean pahanlaatuisuusasteen PAC:issa. PAC:sta on laaja kirjo erilaisia histologisia muotoja, joista päätyypit ovat: liuskainen, palkkimainen, pienireikäinen, kiinteä ja nystyrakkulainen. ”Pyörrettä” muistuttavaa kuviointia voi esiintyä kasvaimen reunoilla. Kasvainsolujen väliaines voi olla limaista tai hyalinisoitunutta ja hermoa ympäröivä kasvu on tavallista. Kasvain voi levitä myös alaleukaluuhun tai suulaen luuhun. (El-Naggar ym. 2017.)

Kasvainsolut ilmentävät muun muassa sytokeratiineja, kuten CK7:ää (kaikissa tapauksissa), CK8:aa ja CK18:aa (suurimmassa osassa kiinteistä muodoista), S100-proteiinia (97 % tapauksista) ja karsinoembryonaalista antigeenia eli CEA:ta (puolet tapauksista). BCL2:ta ja mammaglobiinia yli-ilmentyy suurimmassa osassa tapauksista ja kasvainproteiinia p63 kaikissa tapauksissa. PAC:n yhteydessä on raportoitu muutamia eri geenimutaatioita, kuten *HRAS*-geenin mutaatiot ja *PRKD*-geeniperheen (*PRKD1*, *PRKD2* ja *PRKD3*) mutaatiot. Aktivoitunut *PRKD1*-geenin mutaatio lisää kinaasiaktiivisuutta, solujen jakautumista ja mahdollisesti käynnistää kasvaimen kasvun. *PRKD1*- ja *PRKD3*- mutaatioiden aktiivisuus on yhteydessä aggressiivisiin tapauksiin. Näiden geneettisten löydösten tarkka kliininen ja diagnostinen merkitys on kuitenkin vielä epäselvä. (El-Naggar ym. 2017, Vander Poorten ym. 2018.)

Yleisesti PAC:n ennuste on hyvä, sillä korkean pahanlaatuisuusasteen PAC on melko harvinainen: 10-vuoden elossaololuku on yli 95 %. Pitkällä aikavälillä vain noin viidennes karsinoomista uusiutuu. Paikallisia etäpesäkkeitä todetaan noin kymmenenneksellä potilaista ja myös kaukoetäpesäkkeet ovat melko harvinaisia. Kirurgisen hoidon jälkeen potilas siirtyy seurantaan. Sädehoitoa voidaan käyttää leikkauksen lisäksi tai niissä tapauksissa, joissa leikkaus ei ole mahdollinen tai potilas kieltäytyy siitä. (El-Naggar ym. 2017, Vander Poorten ym. 2018.)

4.5. Sylkitiehytkarsinooma

Sylkitiehytkarsinooma (SDC) on aggressiivinen sylkitiehyen pintasolukon pahanlaatuinen kasvain, joka muistuttaa rintakudoksen korkean pahanlaatuisuusasteen omaavaa

tiehytkarsinoomaa. Se voi syntyä itsestään tai saada alkunsa pleomorfisesta adenoomasta. SDC:n osuus kaikista sylkirauhasen pahanlaatuisista kasvaimista on 10 %. (El-Naggar ym. 2017.) Suomessa se on viidenneksi yleisin sylkirauhasen pahanlaatuinen kasvain (Luukkaa ym. 2005.) SDC esiintyy yleisimmin suurissa sylkirauhasissa: korvasylkirauhasissa (70 %), kielenalus- ja leuanalussylikirauhasissa (20–25 %) ja loput pienissä sylkirauhasissa. Miehillä on suurempi taipumus sairastua ja tyypillinen sairastumisikä on 60–70 vuotta. (D'heygere ym. 2018.)

SDC ilmenee nopeasti kasvavana kyhmynä ja usein samassa yhteydessä potilaalla on kasvohermonhalvaus, kipuilua ja kaulan imusolmukkeiden lymfadenopatiaa eli turvotusta (El-Naggar ym. 2017.) SDC:aa epäiltäessä MRI on hyvä kuvantamiskeino, kun halutaan selvittää kasvaimen leviäminen itse sylkirauhaskudokseen sekä kasvohermon ja muiden hermojen ympärille. PET-kuvaus on aiheellinen, jos epäillään syövän leviämistä esim. kaulan imusolmukkeisiin. Ultraääniohjattu ohutneulanäyte on myös tärkeä työkalu: näytteen kasvainsolut ovat suurikokoisia, monikulmaisia ja niissä on runsaasti solulimaa, epätyypilliset tumat ja näkyvät tumajyväset. Tyypillinen piirre SDC:an solukuvassa on kolmiulotteiset solurykelmät, joita ympäröivät tasaiset epiteelisolut ja nekroottinen tausta. (D'heygere ym. 2018.)

Histologisessa kuvassa nähdään reikäisiä ja ”Rooman siltaa” muistuttavia rakenteita sekä laajoja putkimaisia rakenteita, joissa on komedonekroosia. Syöpäsolujen esiintyminen veritai imuteissä sekä hermon ympärillä on tavallista. Mitoottisia soluja on nähtävissä histologisessa kuvassa. SDC:n histopatologisia tyyppejä on useita: sarkomatoottinen, musinoottinen, leviävä mikropapillaarinen ja onkosyyttinen. SDC:n geneettistä luonnetta on viime aikoina tutkittu paljon. *HER2*-geenin ilmentyminen SDC:ssä vaihtelee eri tutkimustuloksissa. Keskimäärin se ilmenee noin 25 % tapauksista. *HER2*-positiivisuuden yhteyttä huonoon ennusteeseen on esitetty, mutta tutkimustulokset ovat toistaiseksi ristiriitaisia. Androgeenireseptorin (*AR*) ilmeneminen on käytännöllinen työkalu erottamaan SDC:n muista samankaltaisista sylkirauhassyövistä. *AR*:n ilmentyminen SDC:ssa on luultavasti yhteydessä suotuisampaan ennusteeseen, aivan kuten rinta- ja eturauhassyövissä. *AR*:n yhteys sylkitiehytkarsinoomaan kaippaa kuitenkin lisätutkimusta. Muita yleisiä mutaatioita ovat *TP53*:n, *PIK3CA*:n, *HRAS*:n ja *PTEN*:n mutaatiot. (El-Naggar ym. 2017, D'heygere ym. 2018.)

SDC on yksi aggressivisimmista pahanlaatuisista sylkirauhaskasvaimista. Se uusiutuu helposti, leviää paikallisesti sekä lähettää etäpesäkkeitä. Viiden vuoden sisällä diagnoosista noin 55–56 % potilaista menehtyy. (El-Naggar ym. 2017.)

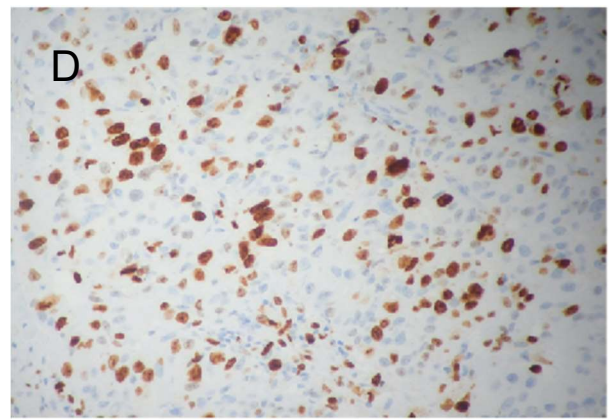
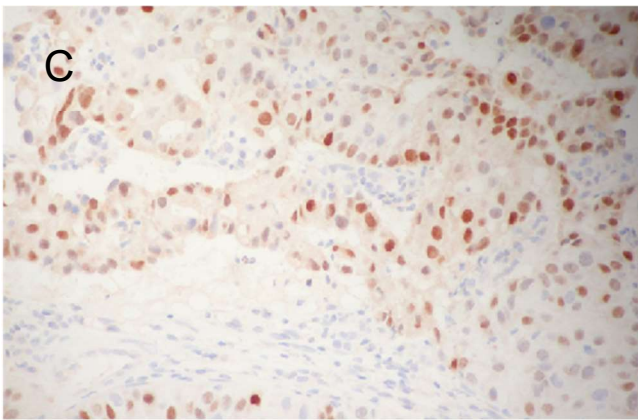
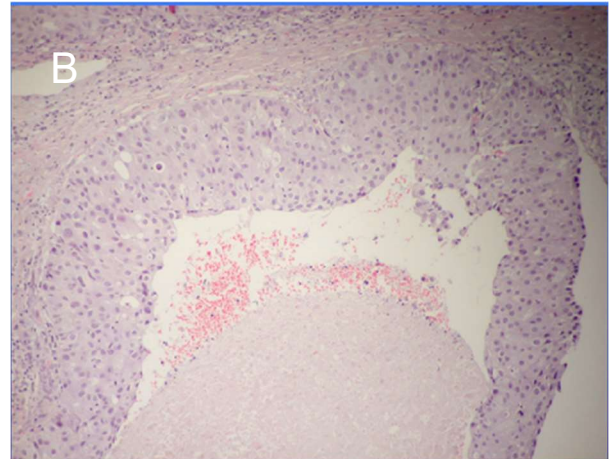
Ohessa esitellään potilastapaus.

Vastaanotolle hakeutuu 68-vuotias aiemmin terve mies, joka on huomannut noin kaksi kuukautta sitten suulaessa vasemmalla puolella jotakin ylimääräistä. Potilas on lievästi ylipainoinen ja verenpaine on lievästi koholla. Hänellä ei ole lääkitystä. Potilas lähetetään TYKS:n suusairauksien klinikalle.

Kliinisessä tutkimuksessa nähdään kovassa suulaessa ja yläleuan hampaattomalla alveoliharjanteella 6. ja 7. molarin kohdalla epiteelin pinnasta ulospäin kasvava kasvainmassa. Tuumori on kooltaan noin 27 x 21 mm ja sen pinnasta 50 % on haavautunut (Kuva 5 A). Kliinisesti massa vuotaa herkästi verta. Kasvaimesta otetaan kudospala patologisanatomista diagnoosia (PAD) varten.

Histologisessa tutkimuksessa nähdään epitelialaista solukkoa, jossa on eri kokoisia tumia ja runsaasti mitooseja. Solukon keskellä nähdään komedonekroosia (Kuva 5 B). Immunovärjäyksillä sytokeratiinit 7 ja yhdistelmä 7/8/18/19 ovat positiivisia. Androgeeni-reseptori on myös positiivinen yli 50 %:ssa kasvainsoluja (Kuva 5 C) ja MIB1, joka kuvastaa solujen jakautumista, on 50–60 %:ssa positiivinen (Kuva 5 D). Prostata spesifinen antigeeni, sileälihasaktiini, P63, S100, AB-Pas, sytokeratiini 14, ja yhdistelmäsyokeratiinit 5/6/18 ovat negatiivisia. PAD on sylkitiehytkarsinooma.

Kasvaimen levinneisyystutkimuksen tulos oli T2N0M0. Potilas sai preoperatiivista radioterapiaa (63–65 Gy) kasvaimen alueelle, jonka jälkeen suoritettiin hemimaksillektomia ja rekonstruktio. Kasvain saatiin kokonaan poistetuksi 1 cm:n leikkausmarginaalilla. Kolmen vuoden seurannassa kasvain ei ole uusiutunut.



Kuva 5. A. Ulospäin kasvava, pinnaltaan haavautunut leesio suulaessa. B. Histologinen löydös, jossa nähdään "Rooman siltaa"- muistuttava tiehytrakenne. Tiehyen keskellä olevat solut muodostavat komedonekroosia. C. Androgeenireseptorien runsasta ilmentymistä. D. MIB1-värjäys osoittaa kasvainsolujen runsaan jakautumisen. (Kuva: Kristiina Heikinheimo).

5. HYVÄNLAATUISET KASVAIMET

WHO luokittelee hyvänlaatuiset kasvaimet 11 päätyyppiin. On tärkeää erottaa hyvänlaatuiset kasvaimet ja ei-neoplastiset muutokset pahanlaatuisista kasvaimista, jotka ovat tavallisesti potilaalle vaarallisempia. Hyvänlaatuisia muutoksia voidaan usein hoitaa vähemmän aggressiivisilla menetelmillä kuin pahanlaatuisia vastineita. Kuvantamisella, etenkin MRI-kuvantamisella, pystytään jossain määrin erottamaan hyvänlaatuisia kasvaimia pahanlaatuisista. Hyvänlaatuiseen kasvaimeen viittaavat kasvaimen selkeä rajautuminen ympäristöstä, korkea T2-signaali (magneettikuvassa vaaleana näkyvä alue) sekä kasvaimen nestepitoinen sisältö. (Ginat 2018.) Taudinmääritys saadaan kuitenkin vasta histopatologista näytettä tutkimalla. Hyvänlaatuisissa kasvaimissa nähdään hyvänlaatuisten solujen uudiskasvua eli neoplasiaa, mutta ne eivät täytä pahanlaatuisuuteen viittaavia kriteereitä. Tässä kappaleessa on esitelty neljä histopatologialtaan sekä kliiniseltä olemukseltaan erilaista hyvänlaatuista sylkirauhaskasvainta.

5.1. Pleomorfinen adenooma

Pleomorfinen adenooma (PA) on yleisin sylkirauhaskasvain sekä lapsilla että aikuisilla. Keskimääräinen sairastumisikä on 45 vuotta, mutta sitä tavataan kaikenikäisillä. PA on naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä ja sen on havaittu ilmaantuvan 15–20 vuotta säteilyaltistuksen jälkeen. Noin 6,2 % kasvaimista muuttuu pahanlaatuisiksi. Vähintään puolet sylkitiehytkarsinoomista saavat alkunsa PA:sta. Pahanlaatuinen PA lähettää etäpesäkkeitä yleisimmin luuhun, mutta myös muun muassa keuhkoihin tai pään ja kaulan alueelle. (Chiosea ym. 2016, EI-Naggar ym 2017.)

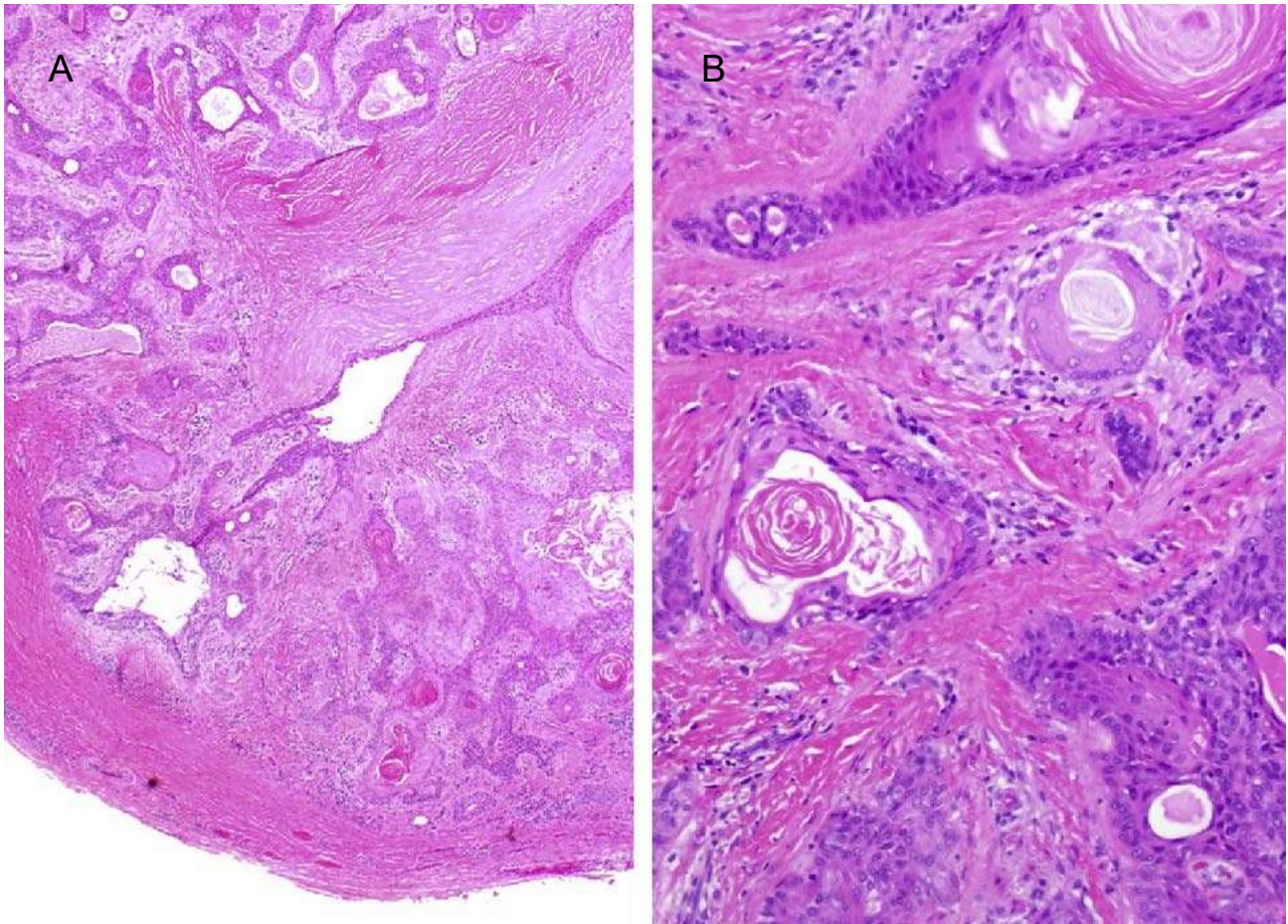
Korvanalusrauhanen on tyypillisin paikka PA:lle, mutta sen lisäksi se voi saada alkunsa suulaen sylkirauhasista ja leuanalusrauhasesta. PA ilmenee usein hitaasti kasvavana kivuttomana ja tiiviinä pattina, jonka oireet riippuvat sen sijainnista. Kasvohermon tunnottomuus ja nopea laajeneminen viittaavat kasvaimen pahanlaatuiseen muotoon. Korvanalusrauhanen syvässä lohkossa oleva PA voi näkyä massana nielussa, tyypillisesti nielurisan takana. Sidekudoskapseli rajaa PA:n ympäristöstään. (EI-Naggar ym. 2017.)

Pleomorfinen adenooma on nimensä mukaisesti ”monimuotoinen”. Kasvaimet koostuvat epiteelisoluista ja myoepiteelisoluista, jotka ovat erilaistuneet joko rustomaisiksi, limamaisiksi, hyaliinimaisiksi tai luumaisiksi. Siten kasvaimet sisältävät tavallisesti hyvin havaittavia kalkkeutuneita tai luutuneita osia. (Ginat 2018.) Se voi kehittyä samanaikaisesti muiden sylkirauhaskasvainten kanssa tai samanaikaisesti eri paikoissa. Histologisessa

kuvassa erotetaan useita muodoltaan erilaisia kasvainsoluja: soikeita, sukkulamaisia, epiteeliä muistuttavia, kirkkaita ja plasmasytoideja. Sylkirauhastiehyeen epätyypillisten solujen ilmaantuminen, levinnyt sidekudos, nekroosi, miessukupuoli, monikertainen uusiminen ja sijainti syvässä lohossa voivat viitata pahanlaatuisuuteen. (El-Naggar ym. 2017, Longo ym. 2018.)

Geneettisen profiilin määrittäminen auttaa PA:n erottamisesta sen morfologisista jäljitelmistä. Geenien translokaatiot ja uudelleenjärjestelyt johtavat geenifuusioihin, joihin liittyy transkriptiotekijägeenit *PLAG1* (8q12) ja *HMGA2* (12q14-15). *PLAG1* koodaa solusyklin etenemisestä vastaavaa sinkkisormiproteiinia ja *HMGA2* koodaa ryhmäproteiinia, joka toimii arkkitehtonisena transkriptiotekijänä. *PLAG1*- ja *HMGA2*-fuusioita ei ole havaittu missään muissa sylkirauhaskasvainten alatyypeissä paitsi pahanlaatuisiksi karsinoomaksi muuttuneessa PA:ssa. Hiljattain on saatu viitteitä siitä, että *WIF1*-geenin alentunut säätely lisää pahanlaatuisen PA:n riskiä ja että PA:n myoepitelialiset solut ilmentävät kantasolumerkkiainetta CD44.

PA:n uusiutumisasaste on matala, jos leikkaus tehdään huolellisesti. Kannattavinta on leikata koko sylkirauhanen pois. Naissukupuoli, nuori ikä ja pelkän kasvaimen poistaminen ovat riskitekijöitä PA:n uusiutumiselle. (El-Naggar ym. 2017.)



Kuva 6. Pleomorfinen adenooma, jossa on ihoon liittyvää erilaistumista. A. Kasvaimessa näkyy kystamaista muutosta ja levyepiteelimetaplasiaa, jossa normaali rauhasrakenne on korvautunut levyepiteelisoluilla. B. Monimuotoisia rakenteita: kaksikerroksisia putkirakenteita, kanava-, kysta- ja levyepiteelirakenteita sekä keratiinihelmiä. (Kuvat: Seethala 2017.)

5.2. Myoepitelioma

Myoepitelioma on hyvänlaatuinen kasvain, joka koostuu lähes kokonaan myoepiteeliaalisista soluista (supistumiskykyisistä epiteelisoluista), mukana voi olla vaihtelevasti tiehytrakenteita. Niiden osuus kaikista pienten ja suurten sylkirauhasten kasvaimista on 1,5 %. Sukupuolten välillä ilmaantuvuudessa ei ole eroja. Myoepitelioma todetaan keskimäärin 44-vuotiailla, mutta joskus niitä tavataan myös lapsilla. Kasvain kehittyy yleisimmin korvanalussylikirauhaseen, toinen tyyppipaikka on pehmeä tai kova suulaki. (El-Naggar ym. 2017.) Histologisesti myoepitelioma on hyvin samankaltainen kuin pleomorfinen adenooma. Kanavamaisten tiehytrakenteiden vähäinen määrä tai täydellinen puuttuminen voi olla ainoa erottava piirre. (Hellquist ym. 2019.)

Kliinisesti myoepiteliooma on hyvin ympäristöstään rajautunut yksittäinen kasvain, joka ilmenee kivuttomana hitaasti kasvavana massana korvasylkirauhasen seudulla. Kasvaimen pinta voi olla keltaisen tai ruskean värinen, kiiltävä ja osittain kystinen. Kasvainsolutyyppejä ovat sukkulamaiset, epiteloidit ja plasmasytoidit solut. Histopatologisesti myoepitelioomasta voidaan erottaa sukkulamainen, plasmasytoidi, hyaliini, epiteeliä muistuttava ja kirkassoluinen muoto. Kasvainsoluissa on vaihteleva määrä eosinofiilistä solulimaa ja tumat sijaitsevat keskellä solua. Lisäksi satunnaisia tiehyitä, solujen välisiä pieniä kystisiä alueita sekä solunsisäisiä musiini- ja sinettirenkaanmuotoisia soluja voi esiintyä.

Myoepitelioomat ovat positiivisia sytokeratiinien CK7 ja CK14 suhteen. Kasvainsolut osoittavat vaihtelevasti immuunireaktiivisuutta anti-alfa-SMA:lle, MSA:lle, kalponiinille, S100:lle ja GFAP:lle. Jotkin alatyypit, kuten plasmasytoidinen muoto, eivät välttämättä värjydy millekään merkkiaineelle. (El-Naggar ym. 2017.)

Kasvain uusiutuu erittäin harvoin, jos se on leikattu huolellisesti. On hyvin harvinaista, että myoepiteliooma muuttuu pahanlaatuiseksi myoepitelialaiseksi karsinoomaksi. Tällaiselle muutokselle voivat kuitenkin altistaa myoepiteliooman hoitamatta jättäminen ja sen moninkertainen uusiutuminen. (Young ja Okuyemi 2020.)

5.3. Warthinin tuumori

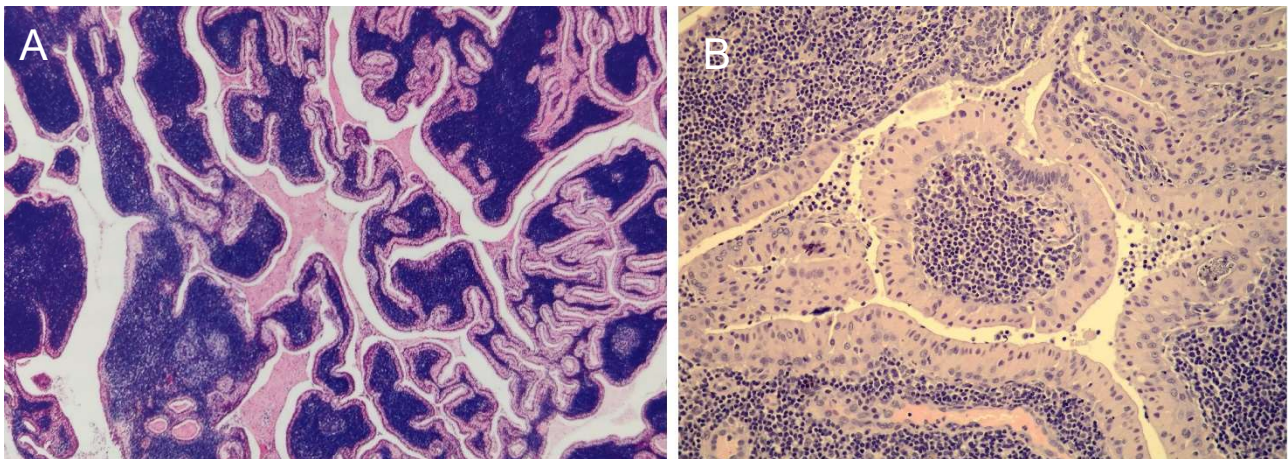
Warthinin tuumori eli papillaarinen kystadenooma lymfomatoosi on toiseksi yleisin sylkirauhaskasvaintyyppi. Se edustaa 5–15 %:a kaikista sylkirauhaskasvaimista ja se on miehillä hieman yleisempää kuin naisillä. Tupakoinnin ja säteilyaltistuksen on todettu altistavan kasvaimen kehittymiselle. Myös joillakin autoimmuunisairauksilla ja Epstein-Barrin virusinfektiolla saattaa olla yhteys Warthinin tuumoriin. Kasvaimen tyypillisin kasvupaikka on korvanalusrauhasen, erityisesti rauhasen häntäosa. Muita mahdollisia paikkoja ovat myös korvasylkirauhasen ympärillä olevat imusolmukkeet. Toisinaan kasvaimet kasvavat moniosaisena tai bilateraalisesti (sylkirauhasparin molemmissa rauhasissa) korvanalusrauhasissa. Potilaan oireena on yleensä hitaasti kasvava aritamaton ja aaltoilevasti turvotteleva kyhmy. Harvinaiset kipu tai kasvohermo-oireet liittyvät yleensä metaplastiseen muotoon. (El-Naggar ym. 2017, Ginat 2018.)

Valtaosa kasvaimista ovat ovaalinmallisia ja hyvin rajoittuneita ympäristöstään. Makroskooppisesti kasvaimen pinnalla nähdään kiinteitä alueita ja nystymäisiä kystia. Kystat sisältävät usein limamaista, kermamaista tai rusehtavaa nestettä. Sytologisesti kasvainsolukossa voidaan nähdä onkosyyttisiä epiteelisoluja ja debristä eli solujätettä. Myös

histologisesti tarkasteltuna Warthinin tuumori koostuu vaihtelevan kokoisista papillaarikystistä, jotka puolestaan koostuvat kaksikerroksisesta onkosyyttisestä epiteelisolukerroksesta. Epiteelisolukerroksen sisäkerros koostuu pylvässoluista ja ulkokerros kuutiosoluista. Kystarakenteiden välitila eli strooma on lymfaattista ja siinä erottuu itukeskuksia. Levyepiteelisoluja, talisoluja, värekarvallisia tai limaa tuottavia soluja esiintyy rajoitetusti ja granulomatoottinen tulehdus sekä sille tyypilliset Langerhanstyyppiset jättisolut ovat mahdollisia. (El-Naggar ym. 2017.)

Warthinin tuumorit voivat muistuttaa muita harvinaisempia, myös kystisiä komponentteja sisältäviä hyvänlaatuisia kasvaimia, kuten myoepitelioomaa tai tyvisoluadenoomaa. Toisaalta Warthinin tuumoreilla on hyvin aktiivinen aineenvaihdunta ja ne voivat muistuttaa pahanlaatuisia kasvaimia PET-kuvassa. (Ginat 2018)

Hoidoksi riittää huolellisesti tehty ja sopivilla leikkausmarginaaleilla suoritettu kasvaimen poistoleikkaus. Warthinin tuumori uusiutuu harvoin ja uusiutumisen taustalla on monesti puutteellinen leikkaus tai monesta kohdasta lähtöisin oleva (multifokaalinen) kasvain. (El-Naggar ym 2017.) Kasvaimen muuttuminen pahanlaatuiseksi on myös harvinaista. On havaittu, että Warthinin tuumorin ja mukoepidermoidikarsinooman yhdistelmä on yleisin. (Hellquist ym. 2019.)



Kuva 7. Warthinin tuumori. A. Tyypillinen Warthinin tuumorin rakenne. B. Kuvassa nähdään kasvaimelle tyypillisiä piirteitä: nystymäiset rakenteet, joita ympäröi kaksikerroksinen epiteeli. Sisempi kerros koostuu pylväsepiteelisolusta ja ulompi kuutiomaisista onkosyyttisistä epiteelisolusta. Nystyn sisällä on imukudossoluja. (Kuvat: A. El-Naggar ym. 2017, B. Sučić ym. 2020.)

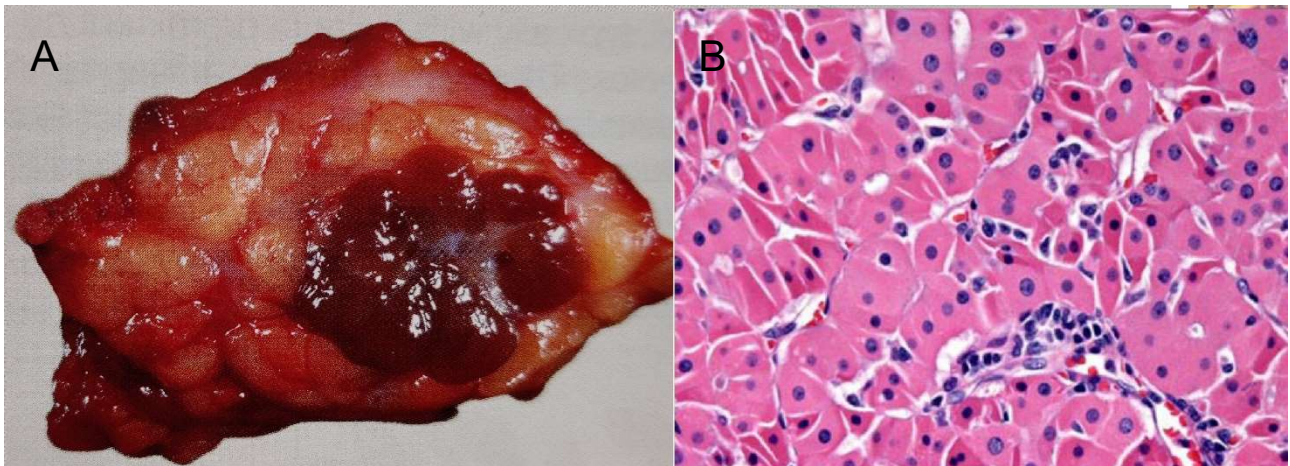
5.4. Onkocytooma

Onkocytooma on harvinainen hyvänlaatuinen sylkirauhaskasvain, joka koostuu pääosin suurehkoista eosinofiilisistä onkosyyteistä eli muuntuneista rauhassoluista. Onkocytooma voi muodostua mihin tahansa, yleisimmin kuitenkin sylkirauhaseen tai munuaiseen. Sen osuus kaikista sylkirauhaskasvaimista on noin 2 % ja potilaiden keskimääräinen sairastumisikä on 64 vuotta. Ilmaantuvuudessa ei ole sukupuolten välillä merkittävää eroa, vaikkakin kirkassoluonkocytooma on naisilla yleisempää. Sylkirauhasten alueelle kohdistuneella säteilyllä ja onkocytoomalla on todettu olevan yhteys. Yleisin paikka kasvaimelle on korvasylkirauhanen, mutta myös leuanalusrauhanen ja pienet sylkirauhaset ovat mahdollisia kasvupaikkoja. Onkocytooma esiintyy usein yhdessä rauhasessa, mutta bilateraalin esiintymisen on myös mahdollinen. (El-Naggar ym. 2017.)

Oireet vaihtelevat onkocytooman esiintymispaikan mukaan, mutta tyypillisesti se oirehtii aritamattomana turvotuksena sylkirauhasten alueella. Makroskooppisesti kasvaimet ovat hyvin ympäristöstään rajautuneita, liuskoittuneita, myhkyräisiä ja väritykseltään punertavan ruskeita. Sytologinen atypia on hyvin vähäistä: onkosyyttien solulima on rakeinen ja eosinofiilinen, mikä johtuu mitokondrioiden kertymisestä ja mahdollisesti mitokondrioiden DNA:n mutaatioista. Ohutneulabiopsian näkymä voidaan helposti sekoittaa Warthinin tuumoriin. (El-Naggar ym. 2017, Hellquist ym. 2019.)

Onkocytoomalla on tunnusomaisia histologisia merkkejä. Eosinofiilisilla onkosyyteillä on tyypillisesti yksi keskellä solua sijaitseva tuma ja solut ovat järjestäytyneet pesäkkeiksi, trabekkeleiksi, liuskamaisiksi ja putkimaisiksi rakenteiksi, jotka on erotettu fibrovaskulaarisella soluväliaineella. Erikokoiset rakkulat ovat myös tavallisia. Joskus koko kasvain voi koostua kirkassoluista, jolloin sitä kutsutaan kirkassolu-onkocytoomaksi. (El-Naggar ym 2017.) Kasvainsolut värjäytyvät fosfovolframihappo-hematoksyliinillä ja ne ovat vahvasti positiivisia CK7:lle, p63:lle sekä pienimolekyylisille sytokeratiineille. Sylkirauhasen onkocytooman kasvainsolut ovat negatiivisia CD10:lle, toisin kuin munuaissolukarsinooman onkosyyttiset solut. (Hellquist ym. 2019.) p63:n immunohistokemiallista ilmentymistä puolestaan ei esiinny munuaissolukarsinooman pään ja kaulanalueen metastaaseissa. CD10:n negatiivisuus ja p63:n positiivisuus ovat siis hyviä biomarkkereita sylkirauhasten onkocytooman ja munuaissolukarsinooman erotusdiagnostiikassa. (McHugh ym. 2007.) Onkocytooman tunnistaminen histologisesti voi olla haastavaa. Lymfaattisen soluväliaineen ja papillaaristen rakenteiden puuttuminen erottavat onkocytooman Warthinin tuumorista.

Onkocytooma hoidetaan kirurgisella leikkauksella. Kasvaimen uusiutuminen on harvinaista, mutta jäljellejääneeseen sylkirauhaskudokseen voi kasvaa uusia kasvaimia. Kirkassolu-onkocytoomalla, onkocytooman uusiutumisella ja bilateraalisella ilmentymisellä on havaittu olevan yhteys. (El-Naggar ym. 2017.) Onkosyyttinen karsinooma on erittäin harvinainen ja kirjallisuudessa ei ole mitään merkittävää näyttöä siitä, että ne saisivat alkunsa jo olemassa olevasta onkocytoomasta. (Hellquist ym. 2019.)



Kuva 8. Onkocytooma. A. Makroskooppisessa kuvassa nähdään sidekudoksen peittämä onkocytooma, joka on peräisin korvanalussylikirauhasesta. B. Onkocytooma koostuu monikulmaisista onkosyyteistä, joissa on tyypillisesti runsas hienorakeinen solulima. (Kuvat: A El-Naggar ym. 2017, B Lubin ym. 2019, muokattu.)

6. EI-NEOPLASTISET EPITELIAALISET MUUTOKSET

Neoplastisten ja ei-neoplastisten sylkirauhasmuutosten suhteellinen ilmaantuvuus vaihtelee eri tutkimustuloksissa. Ei-neoplastiset sylkirauhasvauriot ovat yleisimpiä suurissa sylkirauhasissa. Ei-neoplastiset muutokset näyttäytyvät kliinisesti usein kasvaimina ja niillä voi olla samanlaisia patologisia piirteitä muiden sylkirauhaskasvainten kanssa. (Mohan ym. 2011).

6.1. Sklerosoiva polykystinen adenoosi

Sklerosoiva polykystinen adenoosi (SPA) on harvinainen sklerosoiva eli "kovettuva" sylkirauhaskasvain ja se on samankaltainen rintarauhasen fibrokystisen muutoksen ja sklerosoivan adenoosin kanssa. SPA:n todellista luonnetta ei tunneta, mutta toistaiseksi sen katsotaan edustavan ei-neoplastista skleroosia ja tulehdusta. (Skalova ym. 2017.) SPA:sta raportoituja tapauksia on kaikkiaan vain alle sata. Potilaiden iät vaihtelevat seitsemän ja 84 ikävuoden välillä, mutta keskimäärin potilaat ovat sairastuessaan 40-vuotiaita. SPA esiintyy useimmiten korvanalussylikirauhasessa, mutta se voi ilmetä myös leuanalusrauhasessa, suuontelon pienissä sylkirauhasissa tai harvemmin nenäontelossa. (El-Naggar ym. 2017.)

Useimmat kasvaimet ovat kiinteitä tai kumimaisia, hyvin ympäristöstään rajautuneita tavallisesta sylkirauhaskudoksesta muodostuneita kasvaimia. Halkaisijaltaan SPA on keskimäärin 3 cm ja sen leikkauspinta on vaalea, kimalteleva ja täynnä pieniä kystia, joiden läpimitta on 1–3 mm (Skalova ym. 2017.)

Histologisesti kasvain näyttää hyvin rajautuneelta, tiiviiltä ja moninystermäiseltä. Kystamaiset rakenteet erottuvat hyvin. Tyypillistä on myös liuskoittunut (lobulaarinen) lisääntyneiden kanava- ja rauhasrakenteiden järjestäytyminen. Kanavan epiteeli on kuutioepiteeliä tai kaksikerroksista litteää epiteeliä ja siinä voi näkyä apokriinisia, limaa erittäviä, solurakkulaisia, kirkkaita, rappeutuneita soluja tai okasoluja. (Appasani ym. 2019.) Soluväli tila on skleroottinen ja sen joukossa on usein jonkinasteista tulehdussolukkoa. SPA:n tunnusmerkkinä on suuret rauhassolut, joissa on lukuisia rakeisia eosinofiilisiä PAS-positiivisia solulimarakeita. Useimmissa tapauksissa on havaittu kanavansisäisten kasvainsolujen tuman koon tai muodon vaihtelua, joka vaihtelee lievästä jopa matala-asteiseen sylkitiehytkarsinoma in situun.

Kanava- ja rauhassolut ovat positiivisia sytokeratiineille AE1-3 ja CAM5.2 sekä vaihtelevasti positiivisia epiteelitykalvovasta-aineille, S100:lle ja antimitokondriaalisille vasta-aineille.

Lisäksi rauhassolut, joilla on eofinofiilinen solulima, ovat positiivisia GCDFP-15:lle. Solut ovat negatiivisia CEA:lle, p53:lle ja HER-2/neu:lle. (Skalova ym. 2017.) SPA:lle on tyypillistä X-kromosomin inaktivaatio. Tämän perusteella SPA voi olla luonteeltaan monoklonaalinen. (El-Naggar ym. 2017.)

SPA voidaan sekoittaa muihin matala-asteisesti pahanlaatuisiin sylkirauhaskarsinoomiin, kuten asinussolukarsinoomaan tai mukepidermoidikarsinoomaan, mutta vihjeitä SPA:n hyvälaatuisesta luonteesta ovat rajautuvuus, myoepiteelisolukerros rauhasrakenteiden ympärillä, leviävän kasvun puuttuminen sekä selkeiden syöpäsolujen puuttuminen. (Skalova ym. 2017.) SPA uusiutuu harvoin (n. 11 % tapauksista) silloin, jos kasvain on monipesäkkeinen tai sen poistoleikkaus on ollut epätäydellinen. Yhdessä tapauksessa on raportoitu SPA:n muuttuminen pahanlaatuiseksi 32 vuoden aikavälillä kolmen uusiutumisen jälkeen. (El-Naggar ym. 2017.)

6.2. Nodulaarinen onkosyyttinen hyperplasia

Nodulaarinen onkosyyttinen hyperplasia (NOH), joka tunnetaan myös nimellä onkosyyttosi, on harvinainen hyvälaatuinen sylkirauhasen ei-neoplastinen kasvain, joka ilmenee useimmiten toisessa tai molemmissa korvanalussylikirauhasissa. Kasvainmainen kudos koostuu runsaasta rakeisesta eosinofiilisestä ja/tai kirkkaasta solulimasta. NOH edustaa vajaata 1 % kaikista sylkirauhaskasvaimista. Potilaat ovat keskimäärin 57-vuotiaita, alle 39-vuotiailla kasvainta ei ole tavattu. 85 % potilaista on naisia. (El-Naggar ym. 2017.)

WHO:n sylkirauhaskasvainten luokitus sisältää kolme onkosyyttistä muotoa: onkosytooma, NOH ja onkosyyttinen karsinooma. Yleisin muoto on hyvin rajautunut onkosyyteistä koostuva hyvänlaatuinen onkosytooma. NOH koostuu myös onkosyyteistä, eli muuntuneista epiteelisoluista, joille on ominaista suuri koko ja eosinofiilinen rakeinen solulima. NOH:n rakenteessa on usein ei-neoplastisia kapseloitumattomia kyhmyjä, joita rajaa normaali sylkirauhaskudos. Onkosytoomaan verrattuna NOH:lla ei siis ole vahvaa sidekuduskapselia ympärillään. Kliinisesti NOH ilmenee usein kivuttomana turvotuksena korvasylkirauhasen alueella. Sen aiheuttaja on tuntematon, mutta syytekijöiksi on tunnistettu HPV53-infektiot ja jotenkin mitokondrioiden DNA:n mutaatiot. (Hung ym. 2020.)

Makroskooppisesti NOH on ympäristöstään hyvin erottuva, useammasta kyhmystä koostuva valkorsehtava kasvainmassa, joka on läpimitaltaan 0,2–2,5 cm (El-Naggar ym. 2017). Histologisessa kuvassa NOH:n soluilla on pyöreät tai soikeat tumat, joissa erottuu tumajyvänen. Joissakin tapauksissa on havaittu huomattavaa kystistä degeneraatiota ja

epiteelin muuntumista levyepiteeliksi. Onkosyyttiset solut sijaitsevat useissa kapseloimattomissa kyhmyissä, joiden välissä on normaaleja sylkirauhasen kanava-, rauhas- ja rasvamaisia sidekudossoluja. (Rooper ym. 2017.) Kyhmyt ovat pakkautuneet tiiviisti ja järjestäytyneet epäsäännöllisesti. Niissä olevat kanava- ja/tai rauhasrakenteet ovat järjestäytyneet peräkkäin (El-Naggar ym. 2017).

NOH on sairaus, jonka ei ole havaittu muuntuvan pahanlaatuiseksi. Jos NOH kyetään diagnosoimaan ohutneulanäytteellä, kirurginen leikkaus voidaan välttää, ellei sitä haluta tehdä esimerkiksi kosmeettisista syistä. NOH voidaan kuitenkin herkästi sotkea muihin hyvän- ja pahanlaatuisiin kasvaimiin, kuten Warthinin tuumoriin, onkosytoomaan, sylkitiehytkarsinomaan tai maitorauhasen analogiseen erityssolujen syöpään. Erotusdiagnostiikka on siis erityisen tärkeää siinä tapauksessa, jos kasvain aiotaan jättää leikkaamatta. (Rooper ym. 2017.)

6.3. Lymfoepiteliaalinen sialadeniitti

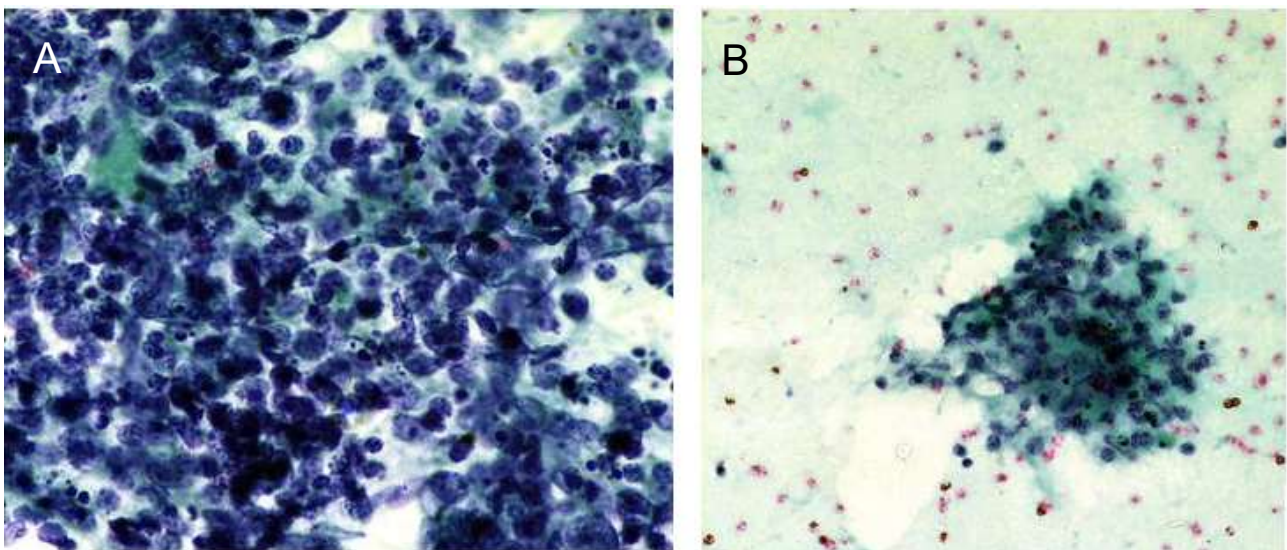
Lymfoepiteliaalinen sialadeniitti (LESA) on hyvänlaatuinen sylkirauhasmuutos, joka tyypillisimmin esiintyy korvanalussylikirauhasessa (90 %). Sitä on tavattu myös leuanalussylikirauhasessa. LESA koostuu hyvänlaatuisesta imusolukertymästä, joka johtaa peruskudosten (parenkymaaliseen) atrofiaan, tiehyiden liikakasvuun ja lymfaattisen peruskudoksen sisältämien epimyoepteliaalisten saarekkeiden muodostumiseen. Naiset sairastuvat LESA:an enemmän kuin miehet: naisten sairastumiset miehiin verrattuna ovat 3:1. Tyypillisesti potilaat ovat 40–70-vuotiaita. LESA:n taustalla on ilmeisesti autoimmuunisairaus ja sitä esiintyy paljon Sjögrenin-syndroomaa sairastavilla potilailla. Myös HIV-potilailla sitä on raportoitu ilmenevän varhaisessa vaiheessa infektiota. LESA voi ilmaantua myös ilman autoimmuunista taustaa. (El-Naggar ym. 2017 ja Saha ym. 2017.)

Kliinisesti LESA ilmenee kivuttomana turvotuksena joko sylkirauhasparin toisessa rauhasessa tai molemmissa rauhasissa. Sytologisessa näytteessä nähdään monimuotoisia imusoluja ja on vaihteleva määrä hyvänlaatuista sylkirauhasepiteeliä sekä reaktiivista peruskudosta (stroomaa).

Histologisesti epimyoepteliaalisten saarekkeiden lisäksi rauhasessa nähdään liuskoittunut arkkitehtuuri, jossa liuskojen välissä on sidekudoksen seinämä. LESA eroaa kroonisesta sklerosoivasta sialadeniitista siten, että LESA:ssa ei havaita sidekudoksen epänormaalia muodostumista tai laskimotulehdusta (El-Naggar ym. 2017.) Suuremmalla suurennoksella tarkasteltuna tiheä imusolukertymä muodostaa usein lukuisia imukudosrakkuloita ja

itukeskuksia. Lymfoepiteelivaurioita, eli vauriot, joissa imusolut tunkeutuvat epiteelin läpi sekä kolesterolirakkuloiden muodostumista on myös raportoitu. Diffuusiovärjäys CD20:lla nähdään B-imusoluja itukeskuksissa ja vähäisissä määrin rakkularakenteiden välisessä peruskudoksessa eli stroomassa. Stroomassa puolestaan havaitaan usein CD3-positiivisten T-imusolujen runsautta. (Weissfert ja Moran 2012.)

Taudin pitkittyessä B-imusolujen klonaalinen lisääntyminen voi johtaa MALT-imukudossyövän syntymiseen. Aikaväli, jossa LESA kehittyy diagnoosista MALT-imukudossyöväksi, vaihtelee puolesta vuodesta 29 vuoteen. (El-Naggar ym 2017 ja Saha ym. 2017.)



Kuva 9. Mikrovalokuvia HIV-positiivisen potilaan lymfoepiteeliaalisesta sialadeniitista. A. Runsas imusolujen ilmentyminen. B. Imusolut ovat tunkeutuneet kanavaepiteelisolujen ympärille. (Kuvat: Saha ym 2017, muokattu.)

7. HYVÄNLAATUISET PEHMYTKUDOSMUUTOKSET

7.1. Hemangiooma

Hemangiooma eli hemangioendoteliooma on yleisin pienten lasten hyvänlaatuinen sylkirauhaskasvain, jonka tyypillisin kasvupaikka on korvanalussylkirauhanen. Se on naispuolisilla noin kaksi kertaa yleisempi kuin miespuolisilla. (El-Naggar ym. 2017.) Ultraäänikuvassa hemangiooma koostuu runsaasta verisuonipuustosta. Kasvain voidaan helposti sekoittaa verisuoniepämuodostumiin. Magneettikuvauksella voidaan erottaa kasvain epämuodostumista, sillä kasvain ilmentää voimakkaasti T2-hyperintenssiä. (Ginat 2018.)

Hemangiroomien osuuden kaikista alle vuoden ikäisistä lapsista arvellaan olevan 90 % ja noin 30 % niistä on muodostunut jo ennen lapsen syntymää. Kasvaimella on tyypillinen kehitysmalli: kasvu on nopeaa ensimmäisen kahden kuukauden aikana, toinen kasvupyrähdys tapahtuu 4–6 kuukauden iässä ja sitä seuraa hitaampi kasvuvaihe. Korvasylkirauhasten (80 %) lisäksi hemangioomaa esiintyy leuanalussylkirauhasissa (18 %) ja pieni määrä pienissä sylkirauhasissa (2 %) (Lennon ym. 2015.) Usein kasvaimet rajoittuvat sylkirauhaseen, mutta laajemmat muutokset voivat levitä myös ympäröiviin kudoksiin, jolloin anatomiset rakenteet saattavat vääristyä.

Histologiselta rakenteeltaan hemangiooma on liuskoittunut ja kasvainkudos on muodostunut ohutseinäisistä erimuotoisista ja -kokoisista verisuonista. Kasvainkudos ympäröi ja osittain korvaa sylkirauhaskudoksen. Varhaisvaiheen hemangioomassa hienorakenteisissa luumeneissa on usein tiiviisti pakkautuneita endoteelisoluja. Suuremmat ja selkeämmin näkyvät lumenit ovat merkki kehittyneemmästä kasvaimesta. Kasvainsolujen tumissa ei havaita normaalista poikkeavaa. (El-Naggar ym. 2017.)

Hemangiooman hoito ei ole tarpeen, mikäli kasvain ei ole haavautunut, infektoitunut tai haittaa elintoimintoja. Esimerkiksi segmentaalinen hemangiooma voi puristaa hengitysteitä. (Lennon ym. 2015.) Onnistuneisiin hoitovaihtoehtoihin kuuluvat ei-selektiivisiin beetasalpaajiin kuuluva propranololi, steroidipistos, suonensisäinen skleroterapia ja kirurgia (El-Naggar ym. 2017).

7.2. Lipooma

Sylkirauhasten lipoomat ovat rasvasolujen hyvänlaatuisia kasvaimia suurissa sylkirauhasissa. Sialolipooma sisältää lisäksi epiteelikomponentin. Sylkirauhasen lipoomat ovat hyvin harvinaisia: niiden osuus kaikista sylkirauhaskasvaimista on vain 0,5 %. Tavallisia lipoomia todetaan noin kaksi kertaa enemmän kuin sialolipoomia. Yli 90 % lipoomista ja sialolipoomista sijaitsevat korvanalussylkirauhasissa. (El-Naggar ym. 2017.) Muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta lähes kaikki sylkirauhasten lipoomat ilmenevät vanhemmalla väestöllä (keskimäärin yli 50-vuotiailla), miehillä useammin kuin naisilla (Agaimy 2013).

Sylkirauhasen lipoomat ovat samankaltaisia muiden lipoomien kanssa: ne ovat hyvin ympäristöstään rajautuneita ja makroskooppisesti kasvaimen pinta on tasalaatuinen ja kellertävä. (El-Naggar ym. 2017.) Sylkirauhaslipoomilla on laaja histologinen kirjo. Niiden tärkeimmät variantit (yleisimmästä lueteltuna) ovat tavallinen lipooma, onkosyyttinen lipoadenooma ja sialolipooma eli ei-onkosyyttinen adenolipooma sekä pleomorfinen adenooma/ myoepteliooma, jossa on lipometaplasiaa. Jälkimmäiset käyttäytyvät samoin, kuin rasvakomponentittomat versionsa, mutta ennen mainitut yleisemmät lipoomatyypit paranevat yksinkertaisella leikkauksella. Hyvin harvinaisia lipoomatyyppejä ovat mm. sukkulasolulipooma, angiolipooma, pleomorfinen lipooma ja lipoblastooma. (Agaimy 2013.)

Tavanomainen sylkirauhaslipooma sisältää sylkirauhasen peruskudoksesta muodostuvia lohkoja, joissa on tasaisesti rasvakudosta kauttaaltaan. (El-Naggar ym. 2017.) Sialolipooma sisältää lisäksi epiteelikomponentin, mutta rasvakomponentti on silti kasvaimen hallitseva osa. Vaikka sialolipooma on luonteeltaan ei-onkosyyttinen, joissain tapauksissa on havaittu satunnaisia onkosyyttisiä soluja. Yleinen löydös sialolipoomassa on myös muuntautunut talirauhaskudos (metaplasia), joka liittyy usein tiehyen ympärillä olevaan tulehdukseen ja fibroosiin. Onkosyyttinen lipoadenooma koostuu pääosin epiteelikomponentista ja onkosyyttejä on ripoteltuna rasvasolujen sekaan, tai ne muodostavat erillisiä onkosyyttisiä kyhmyjä. (Agaimy 2013.)

Lipooma hoidetaan tavallisesti leikkauksellisella poistolla. Tapauksissa ei ole todettu kasvaimen uusiutumista. (El-Naggar ym. 2017.)

8. HEMATOLYMFAATTISET KASVAIMET

Sylkirauhasen imusolmukeesyövät eli lymfoomat ovat harvinaisia: Ne edustavat 1,7–6 %:a kaikista sylkirauhaskasvaimista ja 6–26 % kaikista imusolmukkeenulkoisista (ekstranodaalisista) lymfoomista pään ja kaulan alueella. Sylkirauhaskudos sisältää imukudosta ja imusolmukkeita. Korvanalussylkirauhasessa esiintyy tavallisimmin lymfaattisia kasvaimia, sillä korvanalusrauhanen sisältää imusolmukkeita. Lymfooma voi kehittyä rauhaskudokseen, jolloin sitä kutsutaan ekstranodaaliseksi lymfoomaksi tai rauhasen sisäiseen imusolmukkeeseen, jolloin sitä kutsutaan nodaaliseksi lymfoomaksi.

MALT- lymfooma, follikulaarinen lymfooma ja diffuusi suurisolainen B-solulymfooma ovat yleisimpiä sylkirauhaskudoksessa esiintyviä lymfoomia, ja niistä MALT-lymfooma on kaikkein yleisin. Sylkirauhasten follikulaarisen lymfooman yleisyys vaihtelee eri tutkimusten mukaan. Sitä esiintyy noin 10–15 vuotta nuoremmilla, kuin MALT-fymfoomaa. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman osuus on noin 7–27 % sylkirauhasen lymfoomista. Se aiheuttaa aggressiivisemmän kliinisen taudinkuvan kuin follikulaarinen tai MALT-lymfooma ja sen ennuste on näistä kolmesta kaikkein heikoin. (El-Naggar ym. 2017.)

8.1. Limakalvoon liittyvä imusolmukekudos (MALT) -lymfooma

MALT-lymfooma on B-soluista muodostuva pahanlaatuinen kasvain, joka on kolmanneksi yleisin imusolmukkeen ulkopuolinen Non-Hodgkinin lymfooma diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja follikulaarisen lymfooman jälkeen. (Zhang ym. 2020.) Pään ja kaulan alue on MALT-lymfoomalle toiseksi tyypillisin esiintymispaikka, tyypillisimmin sitä tavataan mahasuolikanavassa. MALT-lymfooma on sylkirauhasten yleisin lymfooma.

Potilaiden keskimääräinen sairastumisikä on 58 vuotta ja tauti on tavallisempi naisilla. Vakiintuneena etiologisena tekijänä pidetään infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttamaa kroonista tulehdusta, joka saa aikaiseksi imukudoksen uudelleenmuodostumisen (de novo). (El-Naggar ym. 2017.) Normaalitilanteessa sylkirauhaskudos ei sisällä lymfosyyttejä, mutta tulehdistilojen seurauksena niitä kertyy sylkirauhaskudokseen (Vazquez ym. 2015). Lymfoepiteliaalinen sialadeniitti altistaa taudille, samoin Sjögrenin syndrooma. Sjögren-potilaalla on 5–20-kertainen riski saada MALT-lymfooma normaaliin väestöön verrattuna. Myös C-hepatiitti voi mahdollisesti altistaa taudille. (El-Naggar ym. 2017.) Pään ja kaulan alueen MALT-lymfoomien kliiniset ominaisuudet, diagnostiikka ja biologinen käyttäytyminen eroavat jonkin verran muiden elimistön alueiden MALT-lymfoomien ominaisuuksista. (Zhang ym. 2020.)

Eniten pään ja kaulan alueen MALT-lymfooma tavataan silmän sivuelimissä (60 %) ja toiseksi eniten sylkirauhasissa (30–40 %). Vähäisissä määrin sitä tavataan myös mm. kurkunpäässä, suuontelossa ja nenän sivuonteloissa. Sylkirauhasen MALT-lymfooma ilmenee usein kivuttomana laajentuneena pattina. Joillain potilailla voi ilmetä kipua, kaulan imusolmukkeiden laajenemista tai kasvohermoalvaukseen liittyviä oireita.

Kromosomien 3 ja 18 esiintyminen kolminkertaisena (trisomia) ovat yleisiä muutoksia pään ja kaulan alueen MALT-lymfoomissa. Geenin tehottomaksi tekeviä mutaatioita, häviämiä ja promoottorin hypermetylaatiota *TNFAIP3*-geenissä on kuvattu pääosin translokaatio-negatiivisilla sylkirauhasen MALT-lymfoomilla. *TNFAIP3*-geenin mutaatiot vaikuttavat monoklonaalisten B-solujen muodostumiseen, joita havaitaan esim. Sjögrenin syndroomapotilailla.

Kasvaimet ovat tiiviitä ja rusehtavan värisiä eikä niillä ole ympäristöstä rajaavia rakenteita. Sylkirauhaskasvainten, samoin kuin muiden pään ja kaulan alueen, MALT-lymfoomien histologia on samankaltainen muualla elimistössä sijaitsevien MALT-lymfoomien kanssa. Varhaisvaiheen kasvainmuutokset koostuvat imukudossoluista, etenkin monosyyteistä, jotka muodostavat nk. vanteen tuhoutuneiden tiehyitten ympärille. Taudin edetessä imukudossolumassa koostuu pienten lymfosyyttien, sentrosyyttien ja monosyyttien sekoituksesta. Diagnoosin tekeminen on hankalaa, sillä imukudossolut peittävät alleen kasvaimen rakenteet. Kasvainsolut ilmentävät usein CD20, CD22 ja PAX5 -merkkiaineita. IgM, IgG ja IgA:n ilmentäminen on myös tavallista, mutta IgD:tä ne eivät ilmennä. IRTA1 on marginaalivyöhykkeen solujen erilaistumisesta kertova merkkiaine, joka on positiivinen useimmissa tapauksissa. CD43:n ja T-bet:in yhtäaikainen ilmentyminen voi auttaa diagnoosin tekemisessä. (El-Naggar ym. 2017)

MALT-lymfooma on melko rauhallisesti käyttäytyvä kasvain, joka pysyy paikallisena pitkään. Terapeuttisilla hoidoilla on hyvä vaste MALT-lymfoomaan, sylkirauhasissa esiintyvien kasvainten uusiutumisaika on pitkä ja eloonjäämisennuste hyvä (82–95 %). Suurisoluinen muoto käyttäytyy aggressiivisemmin ja siten sen ennuste on heikompi. Tautia hoidetaan leikkauksilla, sädehoidolla ja kemoterapialla sekä näiden yhdistelmillä. (Zhang ym. 2020 ja El-Naggar ym. 2017.)

9. GEENIVIRHEET

Sylkirauhaskasvaimet muodostavat laajakirjoisen joukon kasvaimia hyvänlaatuisista pahanlaatuisiin. Kasvaimet eroavat toisistaan merkittävästi kliinisen kuvan, biologisen käyttäytymisen ja mikroskooppisten löydösten suhteen. Sylkirauhaskasvainten diagnostiikka on haastavaa kokeneellekin patologille, sillä immunohistokemiallisten yksityiskohtaisten molekyyli­markkereiden puute on hankaloittanut kasvaintyyppien tarkkaa tunnistamista. Geeni- ja proteiini­muutosten tunnistamisella pyritään sekä antamaan tarkka diagnoosi sylkirauhaskasvaintyyppille että ennustamaan kasvainten biologista käyttäytymistä.

Geenivirheitä tutkitaan ja tunnistetaan laboratoriotekniikoilla, joita ovat esimerkiksi polymeerasiketjureaktio (PCR) ja fluoresenssi in situ (FISH) -menetelmä. (Fonseca ym. 2016.) FISH-tekniikka osoittaa fuusioproteiinit eli yhdistelmäproteiinit, jotka ovat sylkirauhaskasvainten kehittymisen taustalla. Fuusioproteiini on kahden eri molekyylin osien yhdistelmä. (Bishop 2021.)

Sylkirauhaskasvainten yleisin hoitomuoto on edelleen leikkauksellinen poisto. Potilailla, joilla on paikallisesti edennyt, levinnyt tai uusiutuva kasvain, hoitovaihtoehdot ovat rajalliset ja pääasiassa palliativiset. Kasvainten geenivirheiden tunnistaminen toisi myös uusia hoitomahdollisuuksia etenkin kemoterapian osalta, kun tietyn tyyppiin kasvaimiin voidaan kohdistaa sopiva täsmälääke. (Fonseca ym. 2016, Skálová ym. 2018.)

Taulukko 2. Taulukkoon on koottu sylkirauhaskasvainten yleisimmät geenivirheet (Fonseca ym. 2016, El-Naggar ym. 2017, Bishop 2021).

Kasvaintyyppi	Muunnos	yleisyys (% tapauksista)
Warthinin tuumori	kr 8, 9 p, 16 p ja 22q-häviämä	useissa tapauksissa
Tyvisoluadenooma/ tyvisoluadenokarsinooma	<i>CTNNB1</i> - tai <i>CYLD</i> - mutaatio	~ 40–80 % (adenooma) ~ 5–30 % (karsinooma)
Pleomorfinen adenooma ja pleomorfisesta adenoomasta muodostunut karsinooma	<i>PLAG1</i> - tai <i>HMGA2</i> - yhdistelmä karsinoomassa lisäksi: <i>TP53</i> -mutaatio <i>HER2</i> -aktivaatio	~ 60–90 % ~50–75 % ~31–38 %
Adenokystinen karsinooma	<i>MYB</i> -, <i>MYBL1</i> - ja/tai <i>NFIB</i> - yhdistelmä (esim. <i>MYB</i> - <i>NFIB</i> t (6;9) (q22-23; p23- 24)) <i>MYB</i> -aktivaatio	~ 80 %
Mukoepidermoidikarsinooma	<i>MAML2</i> -yhdistelmät, esim: <i>CRTC1-MAML2</i> t (11,19) <i>CRTC3-MAML2</i> t (11;15)	~ 70–80 %
Kirkassolukarsinooma	<i>EWSR1-ATF1</i> - yhdistelmä	~ 80–90 %
Tiehyensisäinen karsinooma	<i>NCOA4-RET</i> ja <i>RET</i> - <i>TRIM27</i> -yhdistelmät sekä <i>BRAF</i> V600E-mutaatio	~ 50 %
Epiteliaalis-myoepiteliaalinen karsinooma	<i>PLAG1</i> - tai <i>HMGA2</i> - yhdistelmä <i>HRAS</i> -mutaatio	~ 50 %

Polymorfinen adenokarsinooma	<i>PRKD1</i> -, <i>PRKD2</i> - ja <i>PRKD3</i> -yhdistelmät tai mutaatiot	~80–90 %
Sylkitiehytkarsinooma	<i>HER2</i> /neu- lisääntyminen <i>TP53</i> -, <i>HRAS</i> -, <i>PIK3CA</i> - ja <i>PTEN</i> -mutaatiot	~25 % ~ 90 %
Neuroendokriininen karsinooma	<i>RB1</i> - häviämä	useissa tapauksissa
Sekretorinen karsinooma	<i>ETV6-NTRK3</i> -yhdistelmä: t (12;15) (p13; q25) <i>ETV6-RET</i> - ja <i>ETV6-MET</i> -yhdistelmät	useissa tapauksissa ~ 10 %
Myoepiteeliaalinen karsinooma	<i>EWSR1</i> -uudelleenjärjestely	~ harvinainen
Asinussolukarsinooma	<i>NR4A3</i> - uudelleenjärjestely <i>HTN3-MSANTD3</i> -fuusio	~ 95 % ~ 5 %

10. POHDINTA

Sylkirauhaset ovat sylkeä tuottava elin ja syljen normaalituotanto on välttämätöntä hyvän elämänlaadun kannalta. Syljen tuotantoon vaikuttavat ikä ja jotkin sairaudet sekä lääkkeet. Kuiva suu vaikeuttaa nielemistä, syömistä ja puhumista sekä altistaa hampaiden eroosiolle, reikiintymiselle ja suun limakalvojen vaivoille. Hammaslääkärin tulee tuntea sylkirauhasten normaalianatomia ja fysiologia sekä osata tunnistaa sylkirauhassairauksien aiheuttamat merkit.

Sylkirauhaskasvaimet ovat harvinaisia, mutta silloin tällöin niitä ilmenee myös tavallisen hammaslääkärin vastaanotolla. Hammaslääkäri on tärkeässä roolissa havaitsemassa merkkejä mahdollisesta sylkirauhaskasvaimesta. Tavanomaiseen hammaslääkärin tarkastukseen kuuluu sylkirauhasten tunnusteleminen, ja jo tässä vaiheessa voidaan havaita epänormaalia turvotusta rauhasen alueella. Potilas voi itse huomata tai tuntea kasvaimen ja hakeutua sen vuoksi hoitoon.

Sylkirauhaskasvaimet ovat pääosin hyvänlaatuisia kasvaimia, mutta myös sylkirauhasen syöpiä todetaan Suomessa useita kymmeniä vuodessa. Varhaisella diagnostiikalla ja hoidonaloituksella on suora yhteys potilaan ennusteeseen: mitä nopeammin syöpä saadaan diagnosoitua, sitä parempi on potilaan ennuste. Sylkirauhaskasvainten diagnostiikassa on käytetty apuna kuvantamista ja histologista tutkimusta. Ensisijainen hoitomuoto pahanlaatuisissa ja suuressa osassa hyvänlaatuisissa kasvaimissa on edelleenkin kirurginen hoito.

Sylkirauhaskasvainten tarkempi ymmärtäminen, diagnostiikka ja täsmällisempi hoito vaativat lisätutkimusta. Vaikka sylkirauhaskasvaimet ovat joukko omanlaisia pahanlaatuisuusasteeltaan vaihtelevia kasvaimia, niiden geneettisen luonteen ymmärtäminen tukee myös muiden kasvaintautien tutkimusta. Toisaalta myös muiden kasvainten tutkimustulokset voivat antaa arvokasta tietoa sylkirauhaskasvainten tutkimukseen. Sylkirauhaskasvaimet voivat muistuttaa ominaisuuksiltaan muita kasvaimia: esimerkiksi rintarauhasessa voi esiintyä sylkitiehytkarsinoomaa muistuttavaa korkean pahanlaatuisuusasteen rintarauhastiehytkarsinoomaa ja onkosytoomaa ilmenee myös munuaisissa.

Kasvainten diagnostiikkaa ja lääkehoitoa ovat vauhdittaneet nopeasti kehittyvät geenien tutkimusmenetelmät. Tarkalla diagnoosilla voidaan tehdä arvio potilaan ennusteesta, täsmentää lääkehoitoa syöpätapauksissa sekä toisaalta myös välttyä turhilta leikkauksilta.

Sylkirauhasdiagnostiikka on hankalaa, sillä sylkirauhaskasvaimet ovat väestössä harvinaisia, mutta niiden kirjo on laaja. Lisäksi niiden kliiniset, histopatologiset ja osin histokemiallisetkin piirteet menevät päällekkäin. Sylkirauhaskasvainten leikkaus ei myöskään ole mutkatonta: tervettä sylkirauhasta pyritään jättämään mahdollisimman paljon, mutta liian suppea leikkausmarginaali johtaa kasvainten uusiutumiseen. Usein kasvaimen diagnoosi saadaan vasta leikkauksen jälkeen histopatologisella tutkimuksella ja muun muassa kasvaimen pahanlaatuisen luonne saattaa tulla yllätyksenä. Tällöin leikkaushoito on voinut jäädä tarvittavaa pienemmäksi. Geenivirheiden ja molekyyli-tason muutosten tunnistaminen voisi olla yksi ratkaisu kasvainten varhaiseen diagnostiikkaan. Tulevaisuudessa diagnostiikka painottunee nykyistä histopatologista tutkimusta enemmän geenitekniikan puolelle, jotta diagnoosiin ja hoitopäätökseen päästäisiin ennen ensisijaista hoitoa, eli leikkaushoitoa. Geenivirheiden tutkiminen ja etsiminen ovat tulevaisuuden haasteita. Tutkimuksella voidaan saavuttaa merkittäviä tuloksia: potilaan hoitosuunnitelmasta tulee täsmällisempi, vältetään turhan invasiivisilta leikkaushoidoilta sekä voidaan kehittää täsmälääkkeitä aggressiivisia kasvaintauteja vastaan. Potilaan ennuste paranee ja sylkirauhaskasvainten hoidosta tulee yhteiskunnalle kustannustehokkaampaa.

LÄHTEET

- Agaimy, A. 2013: Fat-containing salivary gland tumors: a review. *Head and Neck Pathology*: Jul;7 Suppl 1(Suppl 1): pp. 90–96.
- Appasani, S., Thattaruparambil Ramadas, P., Gangadharan, J., Mathews, A. 2019: Sclerosing polycystic adenosis: A case report with review of the literature. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. Jan-Mar;62(1): pp.136–138.
- Atula, Timo 2007: Sylkirauhasten taudit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 123(14): 1709–17.
- Bishop Justin. Salivary gland pathology. International Association of Oral Pathology (IAOP) 2021 Online meeting) 22.6.2021.
- Carpén, O. ja Kosma, V.M. 2013: Tutkimus tulevien potilaiden parhaaksi: patologia perustutkimuksen ja kliinisen tutkimuksen rajapinnassa. *Duodecim*; 129(10): s.1080–1087.
- Chiosea, I.C., Thompson, L.D.R., Weinreb, I., Bauman, J.E., Mahaffey, A.M., Miller, C., Ferris, R.L., Gooding, W.E. 2016: Subsets of Salivary Duct Carcinoma Defined by Morphologic Evidence of Pleomorphic Adenoma, PLAG1 or HMGA2 Rearrangements, and Common Genetic Alterations. *Cancer*: Oct 15; 122(20): pp. 3136–3144.
- D'heygere, E., Meulemans, J., Vander Poorten, V. 2018: Salivary duct carcinoma. *Current Opinion in Otolaryngology Head Neck Surgery*: Apr;26(2): pp. 142–151.
- Drake, R.L., Vogl, W.A., Mitchell, A.W.M. 2014: *Gray's Anatomy for Students*, third edition, 8: 913, Copyright 2015, 2010, 2005 by Churrchill Livingstone, an impint of Elsevier Inc.
- El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., Grandis, J.R., Takata, T., Slootweg, P., J. 2017: WHO Classifications of Head and Neck Tumours 4th edition. Chapter 7. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.
- Focus Oncologiae: Syöpäsäätiön julkaisusarja No 15, 2014. Pään ja kaulan alueen syövät, Syöpäsäätiön XLI symposiumi 13.-14–2.2014; s. 11–12. Toimitus: Javanainen M. Kustantaja: Syöpäsäätiö. Vammalan kirjapaino, Sastamala 2014.
- Fonseca, F.P., Filho, M.S., Altemani, A., Speight, P.M., Vargas, P.A. 2016: Molecular signature of salivary gland tumors: potential use as diagnostic and prognostic marker. *Journal of Oral Pathology and Medicine*: Feb;45(2): pp. 101–110.

- Gervasio, A., D'Orta, G., Mujahed, I., Biasio A. 2011 Sonographic anatomy of the neck: The suprahyoid region. *Journal of Ultrasound* 14(3): pp. 130–135.
- Ginat, D.T. 2018: Imaging of benign neoplastic and nonneoplastic salivary gland tumors. *Neuroimaging clinics of North America*: May;28(2): pp. 159–169.
- Grénman, R., Kajanti, M., Joensuu, H., Saarilahti, K. 2013: Sylkirauhasten syöpä: syt00295 (019.042) Syöpätaudit, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Guzzo, M., Locati, L.D., Prott, F.J., Gatta, G., McGurk, M., Licitra, L. 2010: Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. May;74(2): pp. 134–148.
- Hätälä, Sanna-Maria 2019: kuivan suun vaikutukset suuonteloon, Helsingin yliopisto.
- Hellquist, H., Paiva-Correia, A., Poorten, V.V., Quer, M., Hernandez-Prera, C.H., Andreasen, S., Zbären, P., Skalova, A., Rinaldo, A., Ferlito, A. 2019: Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours. *Advances in therapy*. Aug;36(8):1950–1974.
- Hung, C.J., Liu, Y.H., Liao, J.B. 2020: Nodular Oncocytic Hyperplasia of Bilateral Parotid Glands with Parapharyngeal Space Extension. *Ear, Nose and Throat Journal*. Nov;14556132973786.
- Jang, J.Y., Choi, N., Ko, Y.H., Chung, M.K., Son, Y.I., Baek, C.H., Baek, K.H., Jeong, H.S. 2018: Treatment outcomes in metastatic and localized high-grade salivary gland cancer: high chance of cure with surgery and post-operative radiation in T1-2N0 high-grade salivary gland cancer. *BMC Cancer*, Jun;18(1): p.672.
- Lehtoranta, Kira 2019: Sjögrenin syndrooma, kyynel- ja sylkirauhasten toiminta. Itä-Suomen yliopisto.
- Leivo, Ilmo 2018: WHO2017: New Classification of Head and Neck Tumours. Luentosarja, Turun yliopisto.
- Lennon, P., Silvera, V. M., Perez-Atayde, A., Cunningham, M.J., Rahbar, R. 2015: Disorders and tumors of the salivary glands in children. *Otolaryngologic Clinics of North America*: Feb;48(1): pp. 153–73.

- Lewis, A.G., Tong, T., Maghami, E. 2016: Diagnosis and Management of Malignant Salivary Gland Tumors of the Parotid Gland. *Otolaryngologic Clinics of North America*, April;49(2): pp. 343–380.
- Longo, F., Sabatino, R., Aquino, G., Losito, N.S., Cantile, M., Ionna, F., Botti, G. 2018: Pleomorphic adenoma of salivary gland and synchronous/metachronous invasive ductal breast cancer: a casual coincidence or a clinical presentation resulting from common genetic events. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. Mar 1;11(3): pp. 1712–1714.
- Lubin, D., Song, S., Zafar, H.M., Baloch, Z. 2019: The key radiologic and cytomorphologic features of oncocytic and oncocytoid lesions of the salivary gland. *Diagnostic Cytopathology*. Jun; 47(6): pp. 617-636.
- Luukkaa, H. 2010: Salivary gland cancer in Finland, Incidence, Histological Distribution, Outcome and Prognostic Factors, Turun yliopiston julkaisu.
- Luukkaa, H., Klemi, P., Leivo, I., Koivunen, P., Laranne J., Mäkitie, A., Virtaniemi, J., Hinkka S., Grénman, R. 2005: Salivary gland cancer in Finland 1991–96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol*; 125(2): pp. 207–214.
- McHughm, J.B., Hoschar, A.P., Dvorakova, M., Parwani, A.V., Barnes, E.L., Seethala, R.R. 2007: p63 immunohistochemistry differentiates salivary gland oncocytoma and oncocytic carcinoma from metastatic renal cell carcinoma. *Head and Neck Pathology*. Dec;1(2): pp. 123–31.
- Mohan, H., Tahlan, A., Mundi, I., Punia, R.P.S., Dass, A. 2011: Non-neoplastic salivary gland lesions: a 15-year study. *European Archives of Oto-Rhino- Laryngology and Head and Neck*: Aug;268(8): pp.1187–1190.
- Paulsen, F., Waschke, J. 2018: *Sobotta Atlas of Anatomy – Head, Neck and Neuroanatomy* 16th edition, chapter 8, Elsevier GmbH, Munich, Germany.
- Pedersen, A.M.L, Sørensen, C.E., Proctor, G.B., Carpenter, G.H., Ekström, J. 2018: Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*. Sep;45(9): pp.730-746.

- Pitkäniemi, J., Malila, N., Tanskanen, T., Degerlund, H., Heikkinen, S., Seppä, K. 2019: Syöpä 2019, Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen syöpärekisteri: Syöpäjärjestöjen epidemiologinen tutkimuslaitos, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. s.54-56.
- Rooper, L.M., Onenerk, M., Siddiqui, M.T., Faquin, M.T., Bishop, J.A., Ali, S.Z. 2017: Nodular oncocytic hyperplasia: Can cytomorphology allow for the preoperative diagnosis of a nonneoplastic salivary disease? *Cancer Cytopathology*. Aug;125(8): pp. 627–634.
- Saarelma, Osmo 2021: Sylkirauhasten sairaudet. Duodecim terveyskirjasto, dlk00332 (005.027). Kustannus Oy Duodecim.
- Saha, D., Tapadia, R., Lobo, F.D., Dhavalpure, N., Swamy, M., Murali, N. 2019 (epub 2017 Jan 23): Lymphoepithelial Sialadenitis Involving HIV-Infected and Sjogren Syndrome Patients: A Cytologic Study. *Indian Journal of Otolaryngol and Head and Neck Surgery*. Jun;71(2): pp. 176–181.
- Santana, T., Pavel, A., Martinek, P., Steiner, P., Grossmann, P., Baněčková, M., Skálová, A. 2019: Biomarker immunoprofile and molecular characteristics in salivary duct carcinoma: clinicopathological and prognostic implications. *Human Pathology*: Nov;93: pp. 37–47.
- Sariola, H., Heino, T., Partanen, J., Salminen, M., Wartiovaara, K. 2015: *Kehitysbiologia – solusta yksilöksi*, 14: s. 233–235, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Seethala, R.R. 2017: Salivary Gland Tumors: Current Concepts and Controversies. *Surgical Pathology Clinics*: Mar;10(1): pp. 155–176.
- Silvers, A., Som, P. 1998: Salivary Glands. *Radiologic Clinics of North America* (36)5: pp. 941–966.
- Skalova, A., Gnepp, D.R., Lewis Jr, J.S., Hunt, J.L., Bishop, J.A., Hellquist, H., Rinaldo, A., Vander Poorten, V., Ferlito, A. 2017: Newly Described Entities in Salivary Gland Pathology. *The American Journal of Surgical Pathology*. Aug;41(8): e33-e47.
- Skálová, A., Göran, S., Simpson, R.H.W., Hellquist, H., Slouka, D., Svoboda, T., Bishop, J.A., Hunt, J.L., Nibu, K., Rinaldo, A., Poorten, V.V., Devaney, K.O., Steiner, P., Ferlito, A. 2018: The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *The American Jour of Surgical Pathology*: Feb;42(2): e11-e27.

Sučić, M., Ljubić, N., Perković, L., Ivanović, D., Pažanin, L., Radovanović, T.S., Župnić-Krmek, D., Knežević, F. 2020: Cytopathology and diagnostics of Warthin's tumour. *Cytopathology*: May;31(3): pp.193–207.

Sylkirauhaset: *Histologia*. Solunetti: www.solunetti.fi/fi/histologia/sylkirauhaset/ luettu 3.6.2021.

Tucker, A.S. 2007: Salivary gland development. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Apr;18(2): pp.237–244.

Tyagi, R. and Dey, P. 2015: Diagnostic problems of salivary gland tumors. *Diagnostic Cytopathology*. Jun;43(6): pp.495–509.

Vander Poorten, V., Triantafyllou, A., Skálová, A., Stenman, G., Bishop, J.A., Hauben, E., Hunt, J.L., Hellquist, H., Feys, S., De Bree, R., Mäkitie, A.A., Quer, M., Strojan, P., Guntinas-Lichius, O., Rinaldo, A., Ferlito, A. 2018: Polymorphous adenocarcinoma of the salivary glands: reappraisal and update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*: July;275(7): pp. 1681–1695.

Vander Poorten, V., Triantafyllou, A., Thompson, L.D.R., Bishop, J., Hauben, E., Hunt, J., Skalova, A., Stenman, G., Takes, P.R., Gnepp, D.R., Hellquist, H., Wenig, B., Bell, D., Rinaldo, A., Ferlito, A. Dec. 2015: Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*: 273(11):3511–3531(2016).

Vazquez, A., Khan, M.N., Sanghvi, S., Patel, N.R., Caputo, J.L., Baredes, S., Eloy J.A. 2015: Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a population-based study from 1994 to 2009. *Journal of the Sciences and Specialities of the Head and Neck*: Jan;37(1): pp. 18–22.

Vuoristo, M., Kellokumpu-Lehtinen, P., Ala-Luhtala, T., Kokko, R., Luostarinen, M., Nyandoto, P., Ojala, A., Salmo, M. 2006: Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastualueen onkologinen hoito-ohjelma. *Pirkanmaan sairaanhoitopiirin julkaisu* 3/2006: s.58.

Wang, X., Luo, Y., Li, M., Yan, H., Sun, M., Fan, T. 2016: Management of salivary gland carcinomas – a review. *Oncotarget*, Jan 17; 8(3): pp. 3946–3956.

Weissferdt, A. ja Moran, C.A. 2012: Thymic hyperplasia with lymphoepithelial sialadenitis (LESA)-like features: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 4 cases. *American Journal of Clinical Pathology*: Dec;138(6): pp. 816–22.

Young, A., Okuyemi O.T. 2020: Benign Salivary Gland Tumors. *StatPearls*: Oct 23.

Zhang, T., Wu, Y., Ju, H., Meng, J., Guo, W., Ren, G. 2020: Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the oromaxillofacial head and neck region: A retrospective analysis of 105 patients. *Cancer Medicine*: Jan; 9(1): pp. 194–203.