

Heikki Minn, Simona Malaspina, Ilpo Kinnunen ja Ilmo Leivo

Onko nenänielusta löytynyt parillinen sylkirauhanen – päivittykö ihmisen makroskooppinen anatomia?

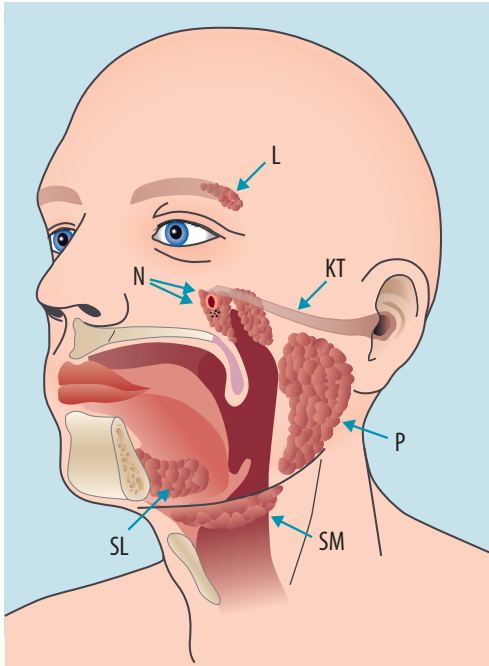
Sylkirauhasilla on keskeinen merkitys fysiologisissa toiminnoissa, jotka liittyvät nielemiseen, puretaan, puheen tuottamiseen ja ruuansulatukseen. Ihmisen suurista sylkirauhasista korvasylkirauhanen on kuvattu ajanlaskumme alun aikoihin. Nykyään kolmen suuren parillisen ja lukuisten pienten sylkirauhasien tehtävät, rakenteet ja sijainti tiedetään täsmällisesti. Pieniä sylkirauhasia tai syljentuotantoa nenänielussa ei kuitenkaan yleensä kuvata, vaikka alueelta lähtöisin olevat sylkirauhaskasvaimet tunnetaan. Hollantilainen tutkimusryhmä havaitsi nenänielussa korvatorven aukon läheisyydessä suurena sylkirauhasena pitämänsä parillisen rakenteen potilailla, joita oli molekyylikuvannettu urologisen syövän takia. Nenänielun sylkirauhasiin viittaavat löydökset havaittiin sylkirauhaskudokseen aktiivisesti hakeutuvalla radioaktiivisella lääkeaineella positroniemissiotomografiassa (PET). Löydöstä selvitettiin makroskooppisesti ja mikroskooppisesti vainajatutkimuksessa. Siinä ilmeni, että kuvatulla rauhasella on rakenteellisia yhtäläisyyksiä kielenalus- ja pieniin sylkirauhasiin.

Ruotsalainen lääketieteen opiskelija Ivar Sandström Uppsalan yliopistosta kuvasi lisäkilpirauhaset uutena ihmisen makroskooppisena elimenä vuonna 1880 (1,2). Tämän jälkeen ihmiseltä ei ole löydetty makroskooppisesti havaittavaa aiemmin paikantamatonta parenkymielintä, sillä suoliliepeen määrittäminen uudeksi elimeksi muutama vuosi sitten perustuu aiemmin tunnetun rakenteen itsenäisen toiminnan osoittamiseen (3).

Nyt 140 vuotta myöhemmin hollantilaistutkijat epäilevät löytäneensä uuden parenkymielimen nenänielun takaosasta korvatorven aukon läheisyydestä ja vieläpä parillisena (4). Epäily syntyi yhteensä sadan urologisen potilaan PET-löydöksistä, kun kuvantamiseen käytettiin radioleimattua ligandia prostataspesifistä kalvoantigeenia (PSMA) (5). Aiemmin on todettu, että PSMA on erinomaisen herkkä merkkiaine sylkirauhasien kuvantamiseen. Tutkijoiden huomio kiinnittyi fysiologiselta näyttävään merkkiainekertymään kallonpohjan alapuolella

symmetrisesti molemmin puolin nenänielun takaosaa jo tunnettujen korva-, leuanalus- ja kielenalussylkirauhasiin sekä kyynelrauhasiin sijoittuvien kertymien ohella. Kertymä paikallistui korvatorven aukon ympärille, ja sen keskimääräinen pituus pystysuunnassa oli 4 cm, mikä vastaa suurin piirtein leuanalussylkirauhasien kokoa (4).

Kahdelle vainajalle tehdyissä mikroskooppitutkimuksissa ja kolmiulotteisessa mallinnuksessa alueen rakenne ja histologia muistuttivat läheisesti kielenalussylkirauhasia. PSMA-immuunivärjäyksessä makroskooppisestikin havaittavien rauhastiehyiden solulima oli sataprosenttisesti positiivinen, painottui luumenin puolelle ja vastasi suulaen limaa erittävien pienten sylkirauhasien värjäytyvyyttä. Vallitsevasti korvatorven aukon läheisyyteen limakalvolle avautui suuri määrä makroskooppisesti näkyviä tiehyitä, mikä vastaa useiden pienten sylkirauhasien ja kielenalussylkirauhasen rakennetta.



KUVA 1. Kolmiulotteinen tulkinta ihmisen parillisten sylkirauhasten sijainnista ja koosta suuontelon ja nielun anatomiaan. Alkuperäistutkimuksen lisäksi julkaistiin Youtubessa video, jossa esitetään anatomian lisäksi myös histologiset löydökset (4,16). KT = korvatorvi, L = kyynelrauhanen, N = nenänielun sylkirauhanen (alkuperäistutkimuksen löydös), P = korvasylkirauhanen, SL = kielenalussylkirauhanen, SM = leuanalussylkirauhanen

Nenänielusta löytyneissä sylkirauhassoluissa ei havaittu amylaasin ilmentymistä, mikä toiminnallisesti sopii mukoosin mutta ei juoksevan syljen tuotantoon (4). Nimeämme kuvatus elimen (tubarial salivary glands) alkuperäisjulkaisusta poiketen tässä nenänielun sylkirauhassiksi. Rakenteellisesti kyseessä on pikemminkin useiden pienten kuin kahden suuren rauhasen muodostama toiminnallinen kokonaisuus. Se paikantuu korvatorvien nielunpuoleisen osan lisäksi niiden aukon ympärille nenänielun puolelle ja laskeutuu sieltä nenänielun seinämää pitkin kohden pehmeää suulakea (**KUVA 1**).

Onko havainto uudesta sylkirauhasesta luotettava?

Miten on selitettävissä, että uutta elintä ei ole löydetty aiemmin, ja onko sille todella olemas-

sa makroskooppinen, kliinisesti havaittava vastine? Limaa tuottavia rauhasia tiehyineen on kuvattu kehittyvällä sikiöllä nenänielussa vastaavalla alueella jo vuonna 1977 (6). Klassinen Feneisin anatomian oppikirja esittää poikkeikkauspiirroksen korvatorven alueelta, ja siinä näkyy mukoosia rauhasia lähellä korvatorven aukkoa (7). Runsas mukoosien rauhasien kertymä mainitaan alueen mikroskooppista ja makroskooppista anatomiaa kuvaavassa tutkimuksessa (8).

Rauhasien toiminnan liittymistä syljentuotantoon ei ole kuitenkaan näissä tutkimuksissa lähemmin tarkasteltu. Tähän asti on otaksuttu nielun yläosaan kerääntyvän syljen olevan peräisin suurten ja pienten sylkirauhasten toiminnasta, joista jälkimmäisiä on noin 800–1 000 suulaen, posken, huulten, kielen ja suun pohjan limakalvoilla (9). Pienistä sylkirauhassista lähtöisin olevia kasvaimia on tosin myös hengitysteiden alueella kuten kurkunpäässä, sivuonteloissa, nielussa ja henkitorvessa (10).

Sylkirauhasten osuus syljentuotannossa vaihtelee fysiologisen tilanteen mukaan voimakkaasti, mutta juokseva sylki syntyy stimulaation jälkeen pääasiassa korvasylkirauhassissa (**KUVA 1**) (9). Lepotilassa leuanalussylkirauhasten osuus syljentuotannossa on keskeinen. Pienten sylkirauhasten osuus on alle 10 %, mutta ne muodostavat ohuen kosteuttavan filmin suuontelon limakalvolle, jonka merkitys suun kosteuden tuntemukselle korostuu nukuttaessa (11). Niissä tapahtuu lähinnä mukoosin syljen tuotantoa, eikä siihen erityy amylaasia.

Nenänielun alueellisen syljentuotannon tutkiminen on vaativaa alueen sijainnin takia, eikä sitä varmaankaan ole pidetty merkityksellisenä, vaikka liman erittyminen alueelle voi olla voimakasta tulehdusten sekä limakalvon toiminnan ja kosteuden häiriöiden yhteydessä. Korvatorven lähellä sijaitsevat limaa erittävät rauhaset saattavat jopa hillitä välikorvatulehdusta.

Tavanomaisilla anatomisilla menetelmillä (tietokonetomografia, magneettikuvaus) aluetta ei ole huomattu ympäröivistä nielun pehmytkudoksista, vaikka T2-painotteisessa magneettikuvassa sen rakenne voitaneen jäljittää rauhasrakennetta vastaavan heikohkon signaalivoimakkuuden perusteella (4). Ter-

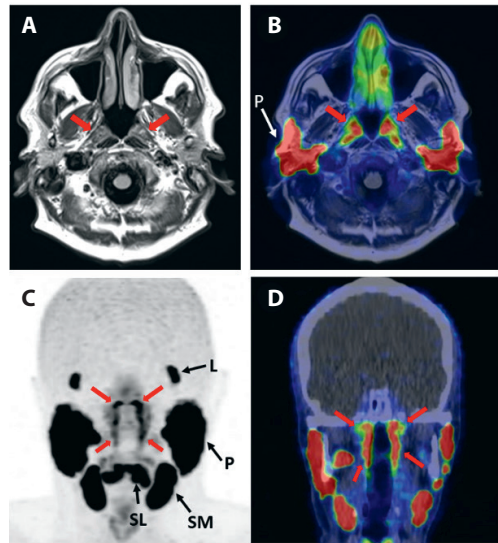
veelle vapaaehtoiselle Turun PET-keskuksessa tehdyn uuden PSMA-ligandin biojakaumakuvaussessa kyseinen alue näkyy selvästi, mutta sen erottaminen magneettikuvasta on vaikeampaa (KUVA 2) (12). Tiedon lisääntyessä radiologisessa diagnostiikassa aletaan kiinnittää asiaan huomiota, ja kriteerit alueen rajaamiseksi todennäköisesti muodostuvat, mikäli yksimielisyyss havaittavuudesta magneettikuvassa saavutetaan.

PSMA aiheuttaa käytännössä aina voimakkaan merkkiainekertymän tutkijoiden kuvaamalla alueella nenänielussa, kuten esimerkiksi Aikakauskirjassa julkaistun katsauksen eturauhassyöpöpötiläiden PSMA-PET-TT-kuvat näyttävät (5). PET ei kuitenkaan erota sitä, johtuuko kertymä tiiviistä rykelmästä pieniä sylkirauhasia vai yhtenäisestä erillisen elimen muodostavasta suuresta sylkirauhasesta.

Sädehoidon suunnittelu voi muuttua

Kenties tärkein argumentti löydöksen kliinisestä merkittävytydestä esitettiin hollantilaisjulkaisussa, jossa verrattiin pään ja kaulan alueen syöpää sairastavien potilaiden saamia sädeannoksia nenänielussa korvatorven ympärillä nyt havaitun sylkirauhaskudoksen alueella. Alueen keskimääräinen sädeannos korreloi lääkärin arvioon suun kuivumisesta ja nielemisvaikeudesta 12 kk:n ja 24 kk:n kuluttua sädehoidosta riippumatta korvasylkirauhasen saamasta sädeannoksesta (4). Tekniikan kehittymisestä huolimatta suun kuivuminen ja nielemisvaikeus ovat edelleen tavallisia sädehoidon haittavaikutuksia, joiden on osoitettu liittyvän sylkirauhasten ja nielemislihasten saamiin annoksiin.

Pään ja kaulan alueen syöpää hoitavia lääkäreitä tuore havainto kiinnostaakin riippumatta siitä, onko kyseessä uusi suuri sylkirauhanen vai ryhmä lukuisia pieniä rauhasia, jotka kuvannettaessa näyttävät yhtenäiseltä alueelta tai elimeltä. Nenänielusta lähtöisin olevat sylkirauhastyypiset karsinoomat ovat oma kliininen tautiryhmänsä. Niiden kirurgisessa ja onkologisessa hoidossa on histologian ja molekyyli-patologian lisäksi huomioitava entistä huolelli-



KUVA 2. Terveen vapaaehtoisien 66-vuotiaan miehen aksiaalinen T2-painotteinen magneettikuva (A) fuusioituna vastaavaan PSMA-PET-leikekuvaan (B). PSMA:n kertyminen suuriin sylkiruhasiin ja kyynelrauhasiin on havainnollistettu maximum intensity projection -PET-kuvassa (C) ja PET-TT-kuvan koronaarileikkeessä (D). Nenänielun parillinen, aikaisemmin tunnistamaton sylkirauhaskudos on merkitty punaisilla nuolilla kaikkiin kuviin.

L = kyynelrauhanen, P = korvasylkirauhanen, SL = kielenalussylkirauhanen, SM = leuanalussylkirauhanen

semmin se anatominen alue, johon lähtökohta paikantuu (13,14).

Lähtökohdasta riippumatta pään ja kaulan alueen syövän sädehoidossa on pyrittävä rajoittamaan tämän alueen sädeannoksia samoin periaattein kuin tunnettujen suurten sylkirauhasten annoksia. Näin suun kuivuminen ja nielemisvaikeus voidaan pitää niin vähäisinä kuin taudin levinneisyyden osalta on mahdollista. Alue on pyrittävä paikallistamaan magneettikuvasta sädehoidon suunnitteluvaiheessa.

Lopuksi

Välittömästi alkuperäisjulkaisun ilmestymisen jälkeen on uuden sylkirauhasen löytymistä hehkutettu sekä perinteisessä että sosiaalisessa mediassa (15,16). Myös kritiikkiä on ilmaantunut, ja löydöstä vahvistavia tai sen kumoavia alkuperäisjulkaisuja tarvitaan lisää ennen kuin voidaan puhua uuden suuren parillisen sylki-

Ydinasiat

- ▶ Jako kolmeen suureen parilliseen ja jopa tuhanteen eri puolilla suun ja nielun limakalvoa sijaitsevaan pieneen sylkirauhaseseen luonnehtii nykykäsitystä syljentuotannosta.
- ▶ Nenänielun merkitystä syljenerityksessä ei ole juuri tunnistettu, kenties sen hankalan sijainnin ja suoran näkyvyyden puuttumisen vuoksi.
- ▶ Hollantilaisutkijat esittävät löytäneensä urologisten potilaiden molekyylikuvantamistutkimuksissa uuden suuren parillisen sylkirauhasen nenänielussa.
- ▶ Se, onko löydöksessä kyse suuresta sylkirauhasesta vai lukuisten pienten limaa tuottavien rauhasen keskittymästä, vaatii lisäselvittelyä.

HEIKKI MINN, LT, professori, vastuualuejohtaja, syöpätautien erikoislääkäri
Turun yliopisto
TYKS, syöpäklinikka

SIMONA MALASPINA, LL, klinisen fysiologian ja isotooppiäketieteen erikoislääkäri
TYKS, PET-keskus

SIDONNAISUUDET

Heikki Minn: Apuraha (Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Merck, MSD Finland, MVision AI, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian), luottamustoimet (Lounais-Suomen syöpäyhdistyksen hallituksen jäsen, Suomen onkologiayhdistys ry:n puheenjohtaja, Suomen Syöpäinstituutin tieteellisen neuvottelukunnan jäsen, Valviran asiantuntijalääkäri), hankkeet (Kansallinen syöpäkeskus, projektiryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging, hallituksen jäsen)

rauhaseen löytymisestä. Näkemyksemme on, että tutkimuksessa pikemminkin vahvistettiin aiemmin anatomiasta ja histologiasta tunnetun mukoosin rauhaskudoksen merkitystä liman ja ehkä myös syljentuotannon kannalta (4). Kuvantamisen ohella havaintoa tulisi siksi arvioida tarkemmin toiminnallisten ja mikroskooppista sekä molekulaarista rakennetta selvittävien tutkimusten avulla.

Mahdollisesti nenänielun osuus syljen muodostuksessa on merkittävämpi kuin aiemmin on ymmärretty. Tämä vaikuttaa syövän sekä suun, nielun ja korvatorven muiden sairauksien kuten tulehdusten ja hyvänlaatuisen kasvainten hoitoon. ■

* * *

Kiitämme professori Mika Scheininiä (Clinical Research Services Turku) ja Matthew Milleriä (Blue Earth Diagnostics Ltd.) mahdollisuudesta käyttää terveen vapaaehtoisen magneetti- ja PET-kuvia havaintoaineistona.

ILPO KINNUNEN, LT, dosentti, korva-, nenä ja kurkkutautien erikoislääkäri
TYKS, korvatautien klinikka

ILMO LEIVO, LKT, professori, patologian erikoislääkäri
Turun yliopisto
TYKS, patologian osasto

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

Ilpo Kinnunen: Korvaus kongressikuluista (Stryker)

Ilmo Leivo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Synlab Oy, Lounais-Suomen patologian laboratorio Oy), luottamustoimet (General Secretary, European Society of Pathology), hankkeet (MeDigi-hanke)

Simona Malaspina: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Sandström IV. On new gland in man and several mammals – glandulae parathyreoideae. Uppsala Läkarefören Förh 1880;15:441–71.
2. Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from two continents. Am J Surg Pathol 1996;20:1123–44.
3. Coffey JC, O’Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:238–47.
4. Valstar HV, de Bakker RS, Steenbakkers RJHM, ym. The tubarial salivary glands: a potential new organ at risk for radiotherapy. Radiother Oncol, julkaistu verkossa 22.9.2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.034.
5. Seppänen M, Boström PJ, Minn H, ym. Eturauhassyövän entsyymikuvantaminen PET-menetelmällä. Duodecim 2020;136:899–909.
6. Tos M. Mucous glands in the developing human rhinopharynx. Laryngoscope 1977;87:987–95.
7. Feneis H. Pocket Atlas of Human Anatomy. 5. painos. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2007.
8. Prades JM, Dumollard JM, Calloc’h F, Merzougui N, ym. Descriptive anatomy of the human auditory tube. Surg Radiol Anat 1998;20:335–40.
9. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, ym. Salivary secretion in health and disease. J Oral Rehabil 2018;45:730–46.
10. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, ym. Major and minor salivary gland tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2010;74:134–48.
11. Won S, Kho H, Kim Y, ym. Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions. Arch Oral Biol 2001;46:619–24.
12. Tolvanen T, Kalliokoski K, Malaspina S, ym. Safety, biodistribution and radiation dosimetry of ¹⁸F-rh-PSMA-7.3 in healthy adult volunteers. J Nucl Med, julkaistu verkossa 16.10.2020. DOI: 10.2967/jnumed.120.252114.
13. Liu TR, Chen FJ, Zhang GP, ym. Different therapeutic strategies in primary salivary gland-type nasopharyngeal carcinomas. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011;19:87–91.
14. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, ym. Perineural invasion and perineural tumor spread in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103:1109–24.
15. Wu KJ. The human anatomy yields a new surprise. New York Times 27.10.2020.
16. Cancer researchers discover new salivary gland [video]. The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam UMC, UMCG, UMC Utrecht 2020. https://youtube.com/watch?v=RHAyoQF09X4&feature=emb_title.