

Nieuwe epidemiologische en op PSMA-expressie gebaseerde inzichten in speekselklier tumoren

Samenvatting

Het proefschrift bestaat uit twee delen en biedt een vernieuwende kijk op speekselklieren en speekselklier tumoren. Deze tumoren zijn zeldzaam. Het betreft voor het overgrote merendeel (85%) een goedaardig pleiomorf adenoom. Dankzij de landelijke kankerregistratie (NKR; IKNL) en de internationaal bijna unieke pathologieregistratie (PALGA) was uitgebreid epidemiologisch onderzoek mogelijk.

In het eerste deel van het proefschrift wordt een hormonale rol bij speekselklier tumoren aannemelijk gemaakt door een epidemiologisch aangetoonde verhoogde kans op borstkanker na een doorgemaakt pleiomorf adenoom of speekselkliercarcinoom. De borstkankerincidentie was 1.48 (95%BI 1.16-1.86) keer hoger bij patiënten na een pleiomorf adenoom dan de verwachte incidentie in de algemene populatie. Na een doorgemaakt speekselkliercarcinoom was dit 1.59 keer (95%BI 1.19-2.09) hoger. Deze bevinding noodzaakt niet tot een nieuw screenings protocol, maar wel tot alertheid tijdens follow-up.

In twee cohorten van Nederland en Denemarken (n=9.003) werd het natuurlijk beloop van het recidief pleiomorf adenoom onderzocht. De kans op een eerste recidief tumor na een primair pleiomorf adenoom bedroeg 3,1% waarvan 6,2% maligne ontaard was. Bij recidief pleiomorfen was dit 32,4% (tweede recidief) en 6,7% (maligne). Deze uitkomst is afgezet tegen de gegevens in de internationale literatuur.

Voorts zijn voor het eerst alle genetische stappen in maligne ontaarding van een pleomorf adenoom in kaart gebracht in opeenvolgende recidieven van één patiënt. Gedetailleerde moleculaire analyse onthulde bij het pleiomorf adenoom de karakteristieke *LIFR/PLAG1* translocatie, met daarnaast optreden van een *PIK3R1* frameshift mutatie en verschillende allel instabiliteiten. Opeenvolgende maligne recidieven toonden naast de genoemde bevindingen een *TP53* mutatie.

In het tweede deel wordt beschreven dat op nucleaire scans bij patiënten met prostaatkanker (PSMA PET/CT) het prostaat specifieke membraan antigen ook ter plaatse van de speekselklieren in beeld werd gebracht. De grote en kleine speeksel- en seromuceuze klieren vertoonden consistent een hoge PSMA-ligand opname. In een vervolgstudie beschrijven wij dat PSMA PET/CT als objectieve niet-invasieve methode gebruikt kan worden om stralingsschade aan de speekselklieren te visualiseren. In drie klinische casusbeschrijvingen correleerde de PSMA-ligandddistributie met de radiotherapie dosisdistributie inclusief de dosisverdeling over de klier.

Een mogelijk niet eerder opgemerkte bilaterale macroscopische speekselklierlocatie in de menselijke nasofarynx werd vermoed op PSMA PET/CTscans (Fig.1). Onderzoek naar de aanwezigheid, eigenschappen en potentiële klinische implicaties voor radiotherapie toonde aan dat: 1. Alle gescande patiënten (n=100) een afgegrensd dubbelzijdig PSMA-positief gebied hadden (gemiddelde lengte 4 cm); 2. PSMA voornamelijk tot expressie kwam in muceuze klieren, met afvoergangetjes, vooral gelegen bij de torus tubarius; 3. de gemiddelde radiotherapiedosis bij bestraalde hoofd-halskankerpatiënten (n=723) significant geassocieerd was met de door de behandelaar gerapporteerde xerostomie en dysfagie $\geq$ graad 2 na 12 en 24 maanden. Op basis van hun lokalisatie werden deze speekselklierconglomeraten voorlopig als glandulae tubariales geassocieerd. We concluderen dat deze nieuwe bevinding een motief is voor verder anatomisch en functioneel wetenschappelijk onderzoek.

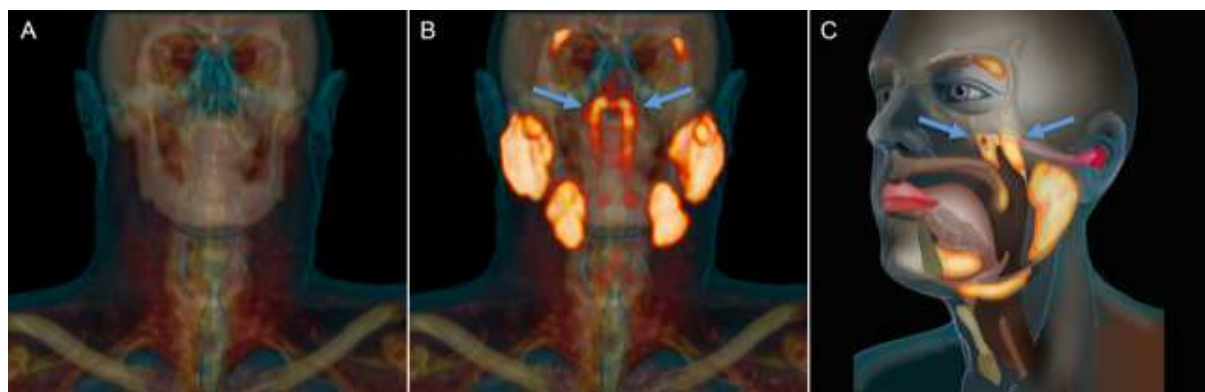


Fig.1: Blanco PET/CT (A); PSMA PET/CT (B); Artist impression glandulae tubarialis (C)