

In dit proefschrift wordt een klinisch en pathologisch onderzoek beschreven naar tumoren en op tumor gelijkende laesies van de intra-orale speekselklieren. In *hoofdstuk 1* wordt een algemene inleiding op het onderzoek en een uiteenzetting van de belangrijkste doelstellingen gegeven. Aangezien dit onderzoek plaatsvond in een overgangsfase tussen twee classificatiesystemen is in sommige gevallen gebruik gemaakt van de oude WHO-classificatie (1972) en in andere gevallen van de nieuwe WHO-classificatie (1991).

In *hoofdstuk 2* wordt aan de hand van de literatuur een overzicht gegeven van de klinische en histopathologische aspecten van intra-orale speekselkliertumoren. Tevens worden 101 patiënten met een tumor van de intra-orale speekselklieren besproken die gedurende de periode 1970-1988 op de afdeling Pathologie van de Mondholte van het VU-ziekenhuis te Amsterdam zijn geregistreerd. Aan de hand van de nieuwe WHO-classificatie voor speekselkliertumoren (1991) worden de verschillende histologische typen en de resultaten van het immuun-histochemisch onderzoek besproken.

Ongeveer 10%-15% van alle speekselkliertumoren is gelokaliseerd in de kleine speekselklieren van de mondholte en de bovenste luchtwegen. In ons onderzoek werd 35% van de speekselkliertumoren in de kleine speekselklieren aangetroffen, waarvan 25% intra-oraal. Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat het VU-ziekenhuis een Centrum voor Hoofd-Hals Oncologie is.

De meerderheid van de intra-orale speekselkliertumoren ontstaat tussen het veertigste en zeventigste levensjaar. Er is geen uitgesproken voorkeur voor één van de geslachten. De oorzaak van het ontstaan van speekselkliertumoren is veelal onbekend. Er zijn patiënten bij wie een in het hoofd-halsgebied uitgevoerde bestraling vele jaren later leidde tot het ontstaan van een speekselkliertumor. De overgang van het harde naar het zachte gehemelte blijkt een uitgesproken voorkeurslokalisatie te zijn. De meest voorkomende goedaardige tumor is het pleomorf adenoom, de meest voorkomende kwaadaardige tumor het adenoid cysteus carcinoom. De behandeling van een intra-orale speekselkliertumor bestaat primair uit chirurgische verwijdering, op indicatie gevolgd door radiotherapie. De prognose hangt af van de lokalisatie, klinische staging, histologie van de tumor en behandelingsfactoren. Bij de kwaadaardige processen blijkt metastasering zelden via de lymfbanen te verlopen en bijna altijd van hematogene aard te zijn.

De rol van de immuunhistochemie in de diagnostiek van speekselkliertumoren lijkt beperkt (Tabel 1). Enkele opmerkingen kunnen echter worden gemaakt:

- amylase karakteriseert de helder-cellige variant van het acinic cell carcinoom;
- een positieve reactie voor S-100, actine of myosine en de co-expressie van keratine en vimentine duidt op een myo-epitheliale differentiatie;
- GFAP kan van belang zijn voor het onderscheid tussen een pleomorf adenoom (positieve reactie) en een adenoid cysteus carcinoom (negatieve reactie);

- in geval van maligniteit wordt een vermindering van basaal-membraan substanties en een verlies van bloedgroepsuubstanties aangetroffen. Aankleuring voor lysozym wordt alleen in goedaardige tumoren gevonden;
- het verschil in aankleuring voor EMA van adenoïd cysteus carcinomen en "polymorphous low-grade adenocarcinomas" kan van nut zijn in het onderscheid tussen deze twee tumoren;
- het gebruik van tumormarkers kan inzicht geven in de cytologische differentiatie en histogenese van speekselkliertumoren.

Table 1. Expressie van tumormarkers in epitheliale speekselkliertumoren

	PA	MA	MET	ACT	ACC	AC	CPA	OC
COMPONENTEN VAN HET CYTOSKELET								
actine	+	(+)	-	-	+	-	+	-
myosine	+	-	-	-	(+)	-	-	-
keratine	+	+	+	+	+	+	+	+
vimentine	(+)	-	-	-	(+)	-	(+)	-
desmine	-	-	-	-	-	-	-	-
GFAP	+	-	-	-	-	-	(+)	-
GEL MEMBRAAN ANTIGENEN								
CEA	+	(+)	+	-	+	+	+	-
EMA	+	+	+	(+)	(+)	+	+	+
S-100	+	(+)	-	-	+	(+)	(+)	-
GEL PRODUCTEN								
amylase	-	-	-	+	-	-	-	-
lactoferrine	+	+	(+)	+	+	+	+	-
lysozym	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-
SC/IgA	+	+	(+)	-	+	(-)	(-)	-
BM-GERELATEERDE SUBSTANTIES								
laminine	+	+	+	-	+	-	-	-
type IV collageen	+	+	+	-	+	-	-	-
fibronectine	+	+	-	-	+	-	-	-
elastine	+	+	+	-	+	+	-	-
BLOEDGROEP SUBSTANTIES								
	+	+	+	-	+	+	-	-
(+) focaal positief + positief - negatief								
PA pleomorfe adenoïd	MET mucoepidermoid tumor			ACC adenoïd cysteus carcinoom				
MA monomorfe adenoïd	CPA carcinoom in pleomorfe adenoïd			AC adenocarcinoom				
ACT acinie cel tumor	OC ongedifferentieerd carcinoom							

De histologische coupes van 101 intra-orale speekselkliertumoren zijn opnieuw geëvalueerd door een Europese (EORTC) studiegroep voor speekselkliertumoren (*hoofdstuk 3*). Er werd gebruik gemaakt van een modificatie van de WHO-classificatie uit 1972. In 53% van de gevallen werd overeenstemming in de diagnose bereikt. In 33% van de gevallen waren er kleine verschillen in de diagnose, betrekking hebbend op de subtypering binnen de

goedaardige of kwaadaardige tumorgroep. In 14% van de gevallen waren er relevante verschillen waarbij een verandering van diagnose van de goedaardige naar de kwaadaardige tumorgroep optrad en vice versa. Deze laatste gevallen werden opnieuw bekeken door de studiegroep, waarbij in 8 gevallen een relevant verschil bleef bestaan. De resultaten van dit onderzoek illustreren de problemen in de histologische typering van intra-orale speekselkliertumoren.

In 1990 werd een voorstel gedaan voor een nieuwe WHO-classificatie voor speekselkliertumoren. Deze classificatie bevat meer histologische typen, hetgeen tot een betere classificatie van de tumoren zou moeten leiden. De 101 intra-orale speekselkliertumoren zijn gereclassificeerd aan de hand van deze nieuwe, op dat moment nog voorlopige, WHO-classificatie (*hoofdstuk 4*). In 29% van de gevallen werd de oorspronkelijke diagnose gewijzigd. In de meerderheid van de gevallen betrof het een verandering binnen de goedaardige of kwaadaardige tumorgroep. De uitgebreide subtypering van de adenomen lijkt enigszins twijfelachtig, aangezien het klinische gedrag van de subtypen over het algemeen gelijk is. De subclassificatie van de carcinomen daarentegen lijkt relevant vanwege de verschillen in klinisch gedrag van de diverse subtypen. Door middel van de subtypering is dan een betere voorspelling van de prognose mogelijk.

In *hoofdstuk 5* wordt de rol van postoperatieve radiotherapie in relatie tot het voorkomen van lokaal recidief bij intra-orale adenoïd cysteus carcinomen besproken. Veertien van de 27 patiënten met een intra-oraal adenoïd cysteus carcinoom hadden positieve resectieranden en kregen daarom postoperatief radiotherapie. Geen van deze patiënten ontwikkelde binnen 2 jaar een lokaal recidief. Acht patiënten waren ook na 5 jaar nog vrij van tumor. Hogedosis radiotherapie lijkt dan ook een adequate methode om het probleem van microscopisch positieve resectieranden bij patiënten met een intra-oraal adenoïd cysteus carcinoom aan te pakken. Aanvullende chirurgische therapie is dan overbodig.

In *hoofdstuk 6* worden 22 patiënten met een intra-oraal adenoïd cysteus carcinoom, behandeld door middel van chirurgie al dan niet gevolgd door radiotherapie, besproken. Speciale aandacht wordt geschonken aan de aanwezigheid van perineurale uitbreiding in relatie tot lokalisatie, grootte, lokale uitbreiding, status van de resectieranden en metastasering. Perineurale uitbreiding was in 72% van de resectiepreparaten aanwezig. Er lijkt geen relatie te zijn tussen perineurale uitbreiding en lokalisatie of grootte van de tumor. Wel werd perineurale uitbreiding vaker gezien in tumoren met lokale uitbreiding in omringende structuren en in geval van positieve resectieranden. Het gegeven dat metastasen op afstand vaker optreden wanneer er sprake is van perineurale uitbreiding in het resectiepreparaat is statistisch niet significant.

In *hoofdstuk 7* wordt het probleem van het onderscheid tussen een adenoid cysteus carcinoom en een basaloïd squameus carcinoom besproken aan de hand van één van de 27 patiënten met een intra-oraal adenoid cysteus carcinoom. Het betreft een solide variant van een adenoid cysteus carcinoom met squameuze metaplasie, epitheliale dysplasie en een nauwe relatie met het oppervlakte-epitheel, hetgeen histologisch goed zou kunnen passen bij de diagnose basaloïd squameus carcinoom. Op electronenmicroscopisch niveau lijkt het beeld echter beter te passen bij de diagnose adenoid cysteus carcinoom.

In *hoofdstuk 8* wordt een patiënt met een sialadenoma papilliferum besproken. Het sialadenoma papilliferum is een nieuwe entiteit in de WHO-classificatie van 1991 en valt in de categorie adenomen, subgroep "ductal papilloma". Het is een zeldzame, goedaardige, exofytisch groeiende tumor, die met name op het palatum van patiënten van het mannelijk geslacht voorkomt.

Tenslotte worden in *hoofdstuk 9* twaalf gevallen van necrotiserende sialometaplasie (NS) beschreven. NS is een goedaardige laesie van de speekselklieren die klinisch en histologisch op een maligniteit kan lijken. NS lijkt eerder een histopathologisch fenomeen dat een paar dagen of weken na trauma optreedt dan een op zichzelf staand ziektebeeld. De hoofdoorzaak voor het ontstaan van NS lijkt een infarctering van de speekselklier te zijn, veroorzaakt door ischemie ten gevolge van een vasculair trauma. Aangezien NS binnen enkele weken spontaan geneest, behoeft de laesie geen andere behandeling dan zorgvuldige controle. Indien er twijfel bestaat over de diagnose dient er een proefexcisie genomen te worden teneinde een maligniteit uit te sluiten.

APPENDIX I

WHO International Histological Classification of Tumours

Histological Typing of Salivary Gland Tumours, 1972