

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de klinische en histopathologische prognostatoren evenals de behandeluitkomsten bij maligne speekselkliertumoren met de nadruk op drie dominante subtypen: Adenoid cysteus carcinoom (ACC), mucoepidermoid carcinoom (MEC) en acinuscelcarcinoom (AciCC). De beschreven resultaten zijn verkregen middels retrospectieve analyse van patientgegevens uit het Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam. Voor de studie over AciCC werd samengewerkt met het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis/ NKI Amsterdam.

Hoofdstuk 1 schetst een overzicht van de huidige inzichten in de klinische en histopathologische kenmerken en behandeling van patiënten met een maligne speekselkliertumor. De anatomie en fysiologie van de grote speekselklieren worden beschreven. De epidemiologie en pathofysiologie van maligne speekselkliertumoren met de nadruk op ACC, MEC en AciCC worden besproken met speciale aandacht voor de specifieke karakteristieken van deze groep inclusief recente en nieuwe inzichten in de moleculaire biologie en veranderingen in de nomenclatuur. De huidige status van diagnostiek en behandeling wordt gepresenteerd met onder andere het geïntegreerde gebruik van het Milan System of Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC) en de zoektocht naar verbeterde adjuvante behandelingen.

In **hoofdstuk 2** wordt een relatief groot cohort van 105 patiënten beschreven met een adenoid cysteus carcinoom (ACC). Deze patiënten werden behandeld in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUMC Amsterdam over een periode van 30 jaar. Er werd een retrospectieve studie gedaan naar behandeluitkomsten in relatie tot mogelijke prognostatoren. Alle patiënten ondergingen chirurgie met postoperatieve radiotherapie indien geïndiceerd. De specifieke biologie van het ACC wordt bevestigd door het voorkomen van perineurale groei (70%), lage incidentie van lymfkliermetastasen (10%) en de hoge incidentie van zowel late locoregionale recidieven als afstandsmetastasen met een recidiefpercentage van 77%. Afstandsmetastasen ontstaan vooral in de eerste 5 jaar na diagnose en lokale recidieven kunnen zelfs na 20 jaar ontstaan. Multivariate analyse toonde verschillende onafhankelijke prognostatoren voor ACC waarvan T- status de sterkste bleek. Anderen waren aanwezigheid van lymfkliermetastasen, graad III histologie (Perzin graderingssysteem), krappe positieve chirurgische marges evenals gevorderde leeftijd. Opvallend genoeg bleken niet afdoende marges niet significant gerelateerd aan lokale controle maar wel met ziekte vrije overleving, ziekte specifieke overleving en met overleving in het algemeen. Vijf-, tien- en twintig- jaars overleving waren respectievelijk 68%, 52% en 28% hetgeen in overeenstemming is met de literatuur. Graad III histologie, bestaande uit een substantieel deel van het solide type tumor dient beschouwd te worden als een specifieke entiteit met de eigenschap van snel en agressief recidiveren. Deze groep zou in het bijzonder gebaat zijn bij verbeterde aanvullende behandeling die nog onvoldoende is geïdentificeerd.

In **hoofdstuk 5** wordt een populatie beschreven van 64 patiënten met een mucoepidermoid carcinoom (MEC) van het hoofd-halsgebied welke gediagnosticeerd en behandeld zijn in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc over een periode van 30 jaar. Deze retrospectieve analyse werd gedaan om prognosticatoren te identificeren. Daarnaast werd een fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) uitgevoerd om de aanwezigheid van de t(11;19)(q21;p13) translocatie aan te tonen welke leidt tot het CRTC1/3 MAML2 fusie gen. Deze translocatie analyse was uitvoerbaar voor 42 gevallen waarvan in 29 gevallen (69%) de translocatie aanwezig was. In tegenstelling tot eerdere rapportages aangaande een overlevingswinst voor patiënten met de translocatie konden wij dat in dit cohort niet aantonen. De parotis was de meest aangedane speekselklier waarbij dit het palatum was voor de kleine speekselklieren. Er was geen onderscheid in voorkomen bij mannen en vrouwen en de mediane leeftijd bij diagnose was 51.4 jaar. De sensitiviteit van cytologie voor identificatie van een hooggradig MEC is acceptabel met 87% maar minder voor laaggradig MEC (68%). Hoewel een electieve halsklierdissectie wordt geadviseerd voor hooggradig MEC kunnen de huidige gebruikte graderingssytemen (Armed Forces Institute of Pathology; AFIP, Brandwein en modified Healey) zorgen voor een onderschatting welke kan leiden tot onderbehandeling. Met een incidentie van 18% voor lymfekliermetastasen in de huidige studie- 11% bij laaggradig MEC en respectievelijk 30% en 31% bij intermediair en hooggradig MEC- lijkt het aan te bevelen een electieve halsklierdissectie te verrichten in alle gevallen van MEC. Perineurale groei is niet zeldzaam met een incidentie van 16% in deze studie (0% bij laaggradig en respectievelijk 44% en 30% bij hooggradig en intermediair). Perineurale groei, hoewel afwezig bij laaggradig MEC, bleek een negatieve prognosticator voor ziekte specifieke overleving, ziektevrrije overleving en overleving in het algemeen. Aanwezigheid van lymfekliermetastasen was negatief geassocieerd met ziekte specifieke overleving, afstandsmetastasen- ziektevrrije overleving en overleving in het algemeen. Een krappe of positieve chirurgische marge was niet geassocieerd met een slechtere overleving. Lange termijn ziekte vrrije overleving is acceptabel maar de afname van 90% naar 68% van 10- naar 20- jaars overleving benadrukt het risico van late recidieven en de noodzaak tot langdurige controle van patiënten. Resumerend lijkt de aanwezigheid van het CRTC1/3 MAML2 fusie gen geen gunstige invloed te hebben op het ziektebeloop van MEC. MEC heeft een goede prognose met een recidief percentage van minder dan 20%. Hooggradig MEC is een specifieke entiteit met een relatief hoge incidentie van lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen. Er zijn momenteel geen gekende succesvolle systemische behandelingen in de adjuvante, recidief of gemetastaseerde setting.

Hoofdstuk 6 beschrijft een populatie uit 2 centra van 89 patiënten, gediagnosticeerd met en behandeld voor een acinaircelcarcinoom (AcICC) in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc en het Nederlands Kanker Instituut- Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AvL). AcICC wordt beschouwd als een laaggradige tumor met uitstekende lange termijn overleving. In deze Amsterdam studie wordt gepoogd prognosticatoren te identificeren evenals de rol vast te stellen

van hooggradige transformatie (HGT) bij AciCC van het hoofd-halsgebied. De grote meerderheid van de tumoren waren vroeg stadium tumoren (T1-T2; 89%) en voornamelijk gelokaliseerd in de parotis (85%) hetgeen overeenkomt met bestaande literatuur. De gemiddelde leeftijd bij diagnose was 52 jaar met een voorkeur voor het vrouwelijk geslacht (67%). Alle patiënten ondergingen chirurgie met curatieve intentie gevolgd door postoperatieve radiotherapie (73%) in geval van hoog stadium, krappe of positieve chirurgische marges en negatieve histopathologische kenmerken. De aanwezigheid van een krappe of positieve marge leidde tot een relatief risico van 7.68 met betrekking tot recidiefkans. Vijftien van de 89 patiënten kregen een recidief (17%) van wie 9 afstandsmetastasen ontwikkelden. In 6 van de 9 gevallen bleek sprake van HGT-AciCC. Vijf-, tien- en 20- jaars recidiefvrije overleving waren respectievelijk 84%, 81% en 81%. De meerderheid van deze recidieven ontwikkelden zich in de eerste 40 maanden na behandeling. De mediane overleving na de diagnose van afstandsmetastasen was 7 maanden (range 1-28). Hoewel perineurale groei en angioinvasie zeldzame kenmerken zijn bij AciCC- 8% en 6% in de huidige studie- hebben zij wel een significante negatieve invloed op de uitkomst van behandeling. Het conventionele ACiCC heeft een acceptabele lange termijn overleving bij adequate behandeling met een lage recidiefkans (<20%). Het probleem om voor de behandeling accuraat HGT vast te stellen leidt ertoe een afdoende chirurgische behandeling inclusief selectieve halsklierdissectie toe te passen gezien de relatief hoge incidentie van HGT in deze studie (21%). Het ontbreken van systemische behandeling onderstreept de noodzaak voor een optimale primaire behandeling.