

New epidemiological and PSMA expression based insights in salivary gland tumors



M.H. Valstar, MD, PhD

November 22, 2021

Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. L.E. Smeele, MD, PhD

Prof. A.J.M. Balm, MD, PhD

Copromotores:

M.F. van Velthuysen, MD, PhD

W.V. Vogel, MD, PhD

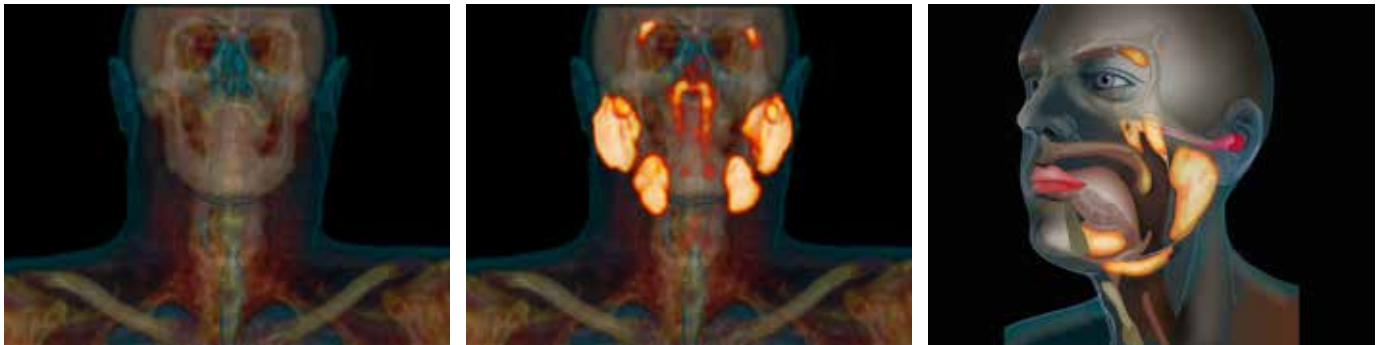
Speekselkliertumoren zijn zeldzaam. Ondanks deze beperking voor onderzoek, hebben een bijna unieke landelijk dekkende pathologieregistratie en nucleair geneeskundige ontwikkelingen recentelijk geleid tot nieuwe inzichten. Dit heeft deuren geopend naar nieuw onderzoek naar verbetering van bestaande en ontwikkeling van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Speekselkliertumoren zijn voor het overgrote merendeel (85 procent) benigne. Meestal gaat het om een pleiomorf adenoom. Ondanks een potentie tot maligne ontaarding en risico op een vaak multinodulair lokaal recidief, is er betrekkelijk weinig bekend over de

epidemiologie op nationale schaal aangezien deze tumoren niet worden geregistreerd in de internationale of landelijke kankerregistraties. Dankzij de internationaal bijna unieke pathologieregistratie (PALGA) en de Nederlandse kankerregistratie (NKR; IKNL) is uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar deze bijzondere tumor in Nederland echter wél mogelijk. Dit nieuwe perspectief maakt het mogelijk lang bestaande vragen te beantwoorden. Door recentelijke ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde zijn echter ook nieuwe prikkelende vragen ontstaan op speekselkliergebied, met name in relatie tot radiotherapie bij hoofd-halskanker. Prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA), dat niet alleen op prostaatkanker maar ook op speekselklieren tot expressie komt, kan toegevoegde waarde hebben in de hoofd-halsoncologie middels PET/CT-imaging (PSMA PET/CT). Dit type beeldvorming, gebruikt voor de detectie en her-stadiëring van prostaatkarcinoom, zou bruikbaar kunnen zijn voor gepersonaliseerde radiotherapie-planning rekening houdend met individueel gelokaliseerde speekselklieren. Op therapeutisch vlak zou er misschien een rol kunnen zijn voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA bij gemetastaseerd speekselklierkarcinoom.

Een nieuw epidemiologisch perspectief: Uit PALGA-data van een landelijk cohort pleiomorf adenomen (n=3506) bleek de Europees gestandaardiseerde incidentie (ESR) 4,5 per 100.000 persoon-jaren te zijn, oftewel: ruim 750 tumoren per jaar in Nederland (1). Hierbij was sprake van een groeitrend van 1% per jaar met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,2-1,8. De man/vrouw-

ratio van 1:1,43 was opmerkelijk en suggereerde een hormonale invloed. Maligne transformatie werd geregistreerd bij 0,15% van de primaire tumoren en 3,2% van recidieven. De recidiefkans die 6,7% na 20 jaar bedroeg, was (multivariaat) geassocieerd met een aantal factoren: positieve en onzekere resectiemarges, een jongere leeftijd bij diagnose en localisatie in de grote speekselklieren. Door deze resultaten in een gezamenlijk cohort (n=9003) samen met Deense landelijke data te analyseren kon het natuurlijke beloop van het zeldzame recidief pleiomorf adenoom nader worden onderzocht. Na operatie van het eerste recidief was de kans op een tweede recidief 32,4%, waarvan 6,7% maligne ontaard was.

De eerdergenoemde hormonale rol bij het optreden van speekselkliertumoren werd aannemelijk gemaakt, door een epidemiologisch aangetoonde verhoogde kans op borstkanker na een doorgemaakt pleiomorf adenoom of speekselklierkarcinoom onder Nederlandse vrouwen (2). 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 speekselklierkarcinoom was dit 1,59 keer hoger (95% BI 1,19-2,09). Deze bevinding noodzaakt niet tot een nieuw screenings protocol, maar wel tot alertheid tijdens follow-up. Ook nodigen de resultaten uit tot nader onderzoek van de achtergronden van de bevindingen. Niet alleen hormonale aspecten, maar ook genetische aspecten zijn bij deze speekselkliertumor intrigerend. Wat er precies gebeurt bij het proces van maligne ontaarding van een



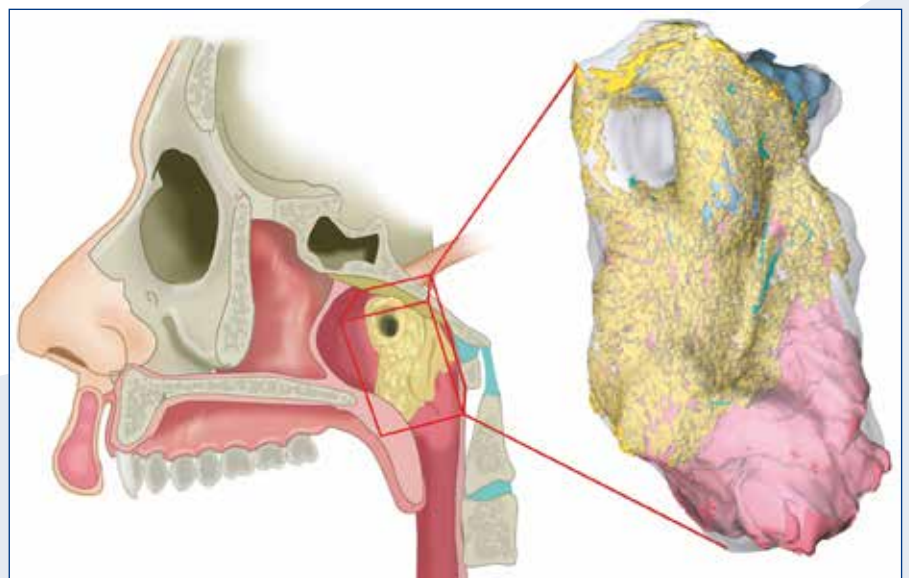
Figuur 1. Blanco PET/CT (A); PSMA PET/CT (B); Artist impression glandulae tubarialis (C).

pleiomorf adenoom was niet eerder aangetoond. Daartoe zijn voor het eerst alle genetische stappen in maligne ontanding van deze tumor 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.

Een nieuw nucleair geneeskundig perspectief: Dat door als het ware steeds verder in te zoomen ontdekkingen kunnen worden gedaan is natuurlijk geen verrassing. Maar wel bijzonder zijn verrassende ontwikkelingen van het "uitgezoomde" perspectief dat PSMA PET/CT biedt. In de hoofd-halsoncologie was eerder weinig aandacht besteed aan het feit dat het prostaat specifieke membraan antigeen ook speekselklieren visualiseert op PSMA PET/CT bij patiënten met prostaatkanker. Aan de hand van een systematische evaluatie van gescande prostaatkanker patiënten (n=30) werden de fysiologische PSMA-ligand opnamedistributie-kenmerken in het hoofd-halsgebied beschreven (3). De grote en kleine speeksel- en seromuuceuze klieren vertoonden consistent een hoge PSMA-ligand

opname. De mean $SUV_{max} \pm 1 SD$ varieerde per klierlocatie: gl. parotis $12,3 \pm 3,9$; gl. submandibularis $11,7 \pm 3,5$; gl. sublingualis $4,5 \pm 1,9$; palatum molle $2,4 \pm 0,5$; pharynxwand $4,3 \pm 1,3$; neusmucosa $3,4 \pm 0,9$; supraglottische larynx $2,7 \pm 0,7$; gl. lacrimalis $6,2 \pm 2,2$. De parotis had de grootste interindividuele variatie in SUV_{max} (5,2-22,9) en de gl. sublingualis het grootste gemiddelde intra-individuele verschil (18,1%). Dit biedt potentieel nieuwe mogelijkheden zoals het kwantificeren van aanwezig klierweefsel en uiteindelijk individualisering van radiotherapie bij

hoofd-halskanker. Niet alleen kunnen de speekselklieren in beeld worden gebracht, maar ook het bestraalde gebied blijkt zich af te tekenen door verlies van PSMA-expressie en ligandbinding ter plekke. PSMA PET/CT kan dus als objectieve niet-invasieve methode gebruikt worden om stralingschade aan de speekselklieren te visualiseren. In drie klinische casusbeschrijvingen correleerde de PSMA-ligand distributie met de radiotherapie dosis distributie inclusief de dosisverdeling over de klier (4). In aanvulling op het bestaande



Figuur 2. 3D-reconstructie van histologische coupes toont klierconglomeraat bij torus tubarius.

anatomische beeld van klierweefsel in de nasopharynx, bracht PSMA PET/CT een sterke concentratie rondom de torus tubarius in beeld. Een nieuwe interpretatie als bilaterale macroscopische speekselklierlocatie was niet ondenkbaar (figuur 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 met een gemiddelde lengte van 4 cm; 2. PSMA voornamelijk tot expressie kwam in muceuze klieren, met afvoergangetjes, vooral gelegen bij de torus tubarius (figuur 2); 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 (5). 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, daarbij dankbaar gebruikmakend van commentaren uit anatomische en klinische hoek: "The tubarial glands paper: a starting point."

m.valstar@nki.nl ♦

Referenties

1. Valstar M, de Ridder M, van den Broek E, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncol* 2017;66:93-9
2. Valstar M, Schaapveld M, van den Broek E, et al. Risk of breast cancer in women after a salivary gland carcinoma or pleomorphic adenoma in the Netherlands. *Cancer Med* 2021;10:424-34
3. Klein Nulent TJW, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiological distribution of PSMA-ligand in salivary and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:478-86
4. Valstar MH, Owers EC, Al-Mamgani A, et al. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography as a potential tool to assess and guide salivary gland irradiation. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2019;9:65-8
5. Valstar M, de Bakker B, Steenbakkens R, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021;154:292-8