

De ontdekking van nieuwe speekselklieren met behulp van [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand

Interview met Drs. Matthijs Valstar



Matthijs Valstar heeft zijn geneeskunde opleiding gevolgd aan de Universiteit van Groningen en heeft aansluitend zijn Master Tandheelkunde behaald aan de Universiteit van Amsterdam. Hij is opgeleid tot Mond, Kaak- en Aangezichts chirurg en momenteel werkzaam in het Flevoziekenhuis in Almere. Tevens is hij klinisch epidemioloog en werkzaam als PhD research fellow bij het NKI-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis waar hij onderzoek doet op twee speekselklier-gerelateerde gebieden: epidemiologie van speekselkliertumoren en mogelijkheden van moleculaire beeldvorming van PSMA PET/CT in de speekselklieren.

Uw onderzoek naar speekselklieren heeft internationaal veel aandacht gekregen in de media. Kunt u kort uitleggen wat uw belangrijkste bevindingen waren?

Allereerst dank voor de uitnodiging om iets te mogen vertellen in het TvNG over het onderzoek dat ik in

nauwe samenwerking heb gedaan met onder andere Wouter Vogel uit uw beroepsgroep en een groot multidisciplinair team. Dit gebeurde in het kader van een KWF-project dat werd gesponsord door de Maarten van der Weijden Foundation (1). Het prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA) komt ook tot expressie in de speekselklieren, maar dit heeft aanvankelijk weinig aandacht gekregen (2). Bij het beschrijven van deze expressie en het onderzoek van mogelijkheden hiervan om schade te meten aan speekselklieren na radiotherapie voor hoofdhal kanker of na radionuclidentherapie, stuitte we onverwacht op een sterk geconcentreerde bilaterale collectie klierweefsel in de dorsolaterale nasopharynx. In de leerboeken staat dat de mens 700-1000 microscopische seromuceuze en minor speekselkliertjes verspreid over de tractus airodigestivus in het hoofdhal gebied heeft. En hoewel bij de uitgang van de buis van Eustachius een hogere densiteit van kliertjes beschreven is, bood de nieuwe vorm van moleculaire imaging een nieuw perspectief, waarbij het klierweefsel sterk gelokaliseerd bleek te zijn in plaats van verspreid over het hoofdhal gebied. Het had vergelijkbare beeldvormingskarakteristieken met de glandula sublingualis, de kleinste speekselklier van de grote speekselklieren. We vroegen ons daarom af, of dit weefsel ook gezien kon worden als één grote speekselklier en of dit bij iedereen, man en vrouw, hetzelfde was. We realiseerden ons tevens dat het sparen van een dergelijke hoeveelheid klierweefsel tijdens bestraling een

mogelijk voordeel zou kunnen opleveren voor de patiënt ten aanzien van toxiciteit. Aan de hand van een post mortem studie bij een man en een vrouw, met een 3D reconstructie van histologische coupes, bleek dat er veel argumenten zijn om te kunnen spreken van één speekselklier van gemiddeld 4 cm, rondom en onder de opening van de buis van Eustachius. Na een uitgebreide bespreking van de interpretatie van deze bevindingen in de discussie van de paper hebben we er een naam aan gegeven: "de tubarialisklier" (tubarial gland). Er zijn ducti met een lengte tot ongeveer één centimeter aanwezig en de uitvoeropeningen zijn zichtbaar met het blote oog. Beeldvorming bij 100 patiënten, waaronder één vrouw, toonde aan dat beide geslachten de bilaterale klier hebben. Een klinische retrospectieve cohortstudie met prospectieve data van 723 patiënten die in opzet curatief bestraald waren, toonde aan dat de dosis op het geïdentificeerde kliergebied samenhangt met klachten van xerostomie en dysfagie. In de titel van de paper duiden we de bevinding als een "potential new organ at risk". Dat er naar aanleiding van deze bevindingen een mediastorm zou volgen was wel onverwacht en een interessante ervaring (3,4).

Wat betekenen deze nieuwe resultaten voor patiënten die behandeld worden in uw ziekenhuis?

We kunnen nog niet meteen de behandeling van patiënten met hoofdhal skanker aanpassen. De bevindingen van de studie zijn nog nieuw en dienen bij voorkeur bevestigd te worden in een extern cohort. Als dat is gedaan, kan worden

bekeken of en welk verder onderzoek nodig is, voordat richtlijnen kunnen worden aangepast. Uiteindelijk verwachten we dat de nieuwe speekselklier tijdens bestraling bij veel patiënten beter gespaard kan worden, met hopelijk minder klachten en gevolgen van xerostomie en dysfagie m.b.t. pijn, intake, smaak, ontstekingen, tandbederf, kortom leidend tot een betere kwaliteit van leven.

U heeft voor uw onderzoek gebruik gemaakt van de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA scan. Maar deze scan wordt bijna uitsluitend gebruikt voor beeldvorming van prostaatumoren bij mannen. Hoe weet u of uw bevindingen ook relevant zijn voor vrouwen?

Inderdaad, bij het evalueren van 100 scans waren we bang dat het alleen mannen betrof, maar er bleek ook een vrouw te zijn gescand, met een carcinoom van het vrouwelijke equivalent van de prostaat: de klieren van Skene, oftewel de para-urethrale klieren. Bij deze vrouw was er, net als bij de 99 mannen, een vergelijkbare bilaterale aankleuring in de nasopharynx. Voor de kadaverstudie is weefsel van een vrouw en van een man onderzocht en ook daar was er een vergelijkbaar beeld. Inmiddels hebben we 6 additionele vrouwen kunnen scannen in het kader van een andere studie en allen hebben de beschreven structuur. Er zijn aanwijzingen dat de klieromvang zou kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen, en ook bij mannen onderling. We zijn er nog niet zeker van of dit klinische consequenties moet hebben.

Onderzoek is vrijwel altijd een team effort waar onderzoekers, klinici en andere medewerkers samen tot een ontdekking komen. Wie waren er allemaal bij uw onderzoek betrokken?
Ook hier gaat die vlieger absoluut op: ons onderzoek was niet

mogelijk geweest zonder de inzet en steun van collega's werkzaam in 4 verschillende centra, vanuit maar liefst 7 verschillende specialismen. De ontdekking werd oorspronkelijk gedaan in het AVL samen met Wouter Vogel (nucleair geneeskundige) en vervolgens verder uitgezocht met Laura Smit (patholoog), Ingrid Hofland (laborant moleculaire pathologie), Bas Jasperse (radioloog), Fons Balm en Ludi Smeele (hoofdhals-chirurgen) en collega's in andere centra. Hierbij hebben we gekeken waar veel expertise zat en samenwerking gezocht. Beeldvorming van een grote gezamenlijke serie patiënten werd geanalyseerd met Thomas Klein Nulent (hoofdhals-chirurg, onderzoeker), Bart de Keizer (nucleair geneeskundige) en Robert van Es (hoofd-hals chirurg) uit het UMC Utrecht. Het weefselonderzoek en 3D-reconstructie werd uitgevoerd met Bernadette de Bakker en Kees de Jong (sectie embryologie/anatomie) in het AUMC (locatie AMC). Tenslotte werd de relatie met toxiciteit door radiotherapie uitgezocht in het UMCG, met Arjen van der Schaaf (klinisch fysicus), Roel Steenbakkers en Hans Langendijk (radiotherapeuten). Het is mooi om te zien dat een in eerste instantie vrij onbeduidend lijkende bevinding op een PET-scan uiteindelijk zo multidisciplinair is opgepakt, geïnterpreteerd en de vermoedelijke klinische relevantie is aangetoond.

Naar aanleiding van uw onderzoek is er onder experts enige discussie ontstaan of dit daadwerkelijk 'nieuwe' speekselklieren zijn of niet. Wat is uw visie hierop?

Wat wij beschrijven in het artikel is een nieuw paradigma met betrekking tot klierweefsel bij de ingang van de buis van Eustachius. We noemen eerdere anatomische beschrijvingen, die weer verwijzen naar oudere artikelen, zoals een stuk uit 1874. Dat de aanwezigheid van klierweefsel niet een nieuwe bevinding is, kan de lezer

dus al opmaken uit ons artikel. Toch is dat commentaar inderdaad in Letters-to-the-editor gegeven en werden nog oudere stukken (oa uit 1837), uit de Frans-, Spaans- en Duitstalige literatuur aangehaald. Wat wel nieuw is, en waar het om gaat, is de helikopter-views die de PSMA PET/CT en 3D reconstructie van histologische coupes bieden. Het uit microscopie bekende klierweefsel wordt daarmee in een groter verband geplaatst en in ons eigen stuk voor het eerst bediscussieerd als grote speekselklier, dan wel een gelokaliseerde kliercollectie van minor kliertjes als onderdeel van het speekselklier orgaansysteem. Ook nieuw is dat we de denklijn doorzetten naar de interpretatie als een mogelijk nieuw organ-at-risk voor radiotherapie. Dat laatste is de belangrijkste boodschap van het onderzoek en daar is, afgezien van de terechte opmerking over ondervertegenwoordiging van vrouwen in het gescande cohort, geen inhoudelijk commentaar op gekomen.

Naast het hierboven beschreven onderzoek naar speekselklieren werkt u ook aan andere projecten. Welke projecten zijn dit?

Naast betrokkenheid bij enkele onderzoeken binnen de onderzoekslijn van moleculaire beeldvorming met PSMA PET van Wouter Vogel in het AVL, ben ik ook op een heel ander vlak van speekselklierproblematiek actief. Je zou kunnen zeggen op een tegenovergesteld gebied, de big data van speekselkliertumoren in de bevolkingsepidemiologie. Zo hebben we de tot voor kort onbekende incidentie, recidiefkans en het risico op maligne onttaarding van de meest voorkomende speekselkliertumor, het pleiomorf adenoom in kaart gebracht, op basis van landelijke data (5). Naar aanleiding van onze bevinding dat vrouwen een 1,4 keer hogere kans hebben op deze benigne tumor, mogelijk door een rol

van geslachtshormonen, hebben we in een vervolgstudie gekeken naar het risico op borstkanker als tweede tumor na een speekselklier pleiomorf adenoom. Hetzelfde hebben we gedaan voor de kans op borstkanker na een eerder speekselklier carcinoom. In een studie met 3650 patiënten, bleek dat het relatieve risico in beide gevallen ongeveer 50% verhoogd te zijn, vermoedelijk door een rol van oestrogenen (6). De kans op maligne ontaarding van een benigne speekselklier tumor hebben we verder onderzocht door ons cohort te combineren met de Deense nationale data, en bleek ongeveer 6% te zijn bij de eerste recidiverende tumor, net als bij patiënten die eerst meerdere benigne recidieven hadden gehad (7). Wat er op DNA-niveau misgaat bij maligne ontaarding van het pleiomorf adenoom brengen we in kaart met collega's uit het Erasmus MC.

U heeft een uitgebreide opleiding achter de rug tot Mond, Kaak- en Aangezichtschirurg en bent ook al enige jaren werkzaam in dit veld. Wat was uw motivatie om daarnaast ook onderzoek te gaan doen?

Een brede interesse, intrinsieke nieuwsgierigheid en wens zaken te doorgronden, leiden er regelmatig toe dat ik een vraag of probleem te verleidelijk vind om te laten liggen.

Daardoor duurt mijn promotietraject ook een tikje langer dan de geplande 4 jaar. Daarnaast brengt het onderzoek je natuurlijk cognitief, contactueel en geografisch op mooie plekken.

Als u de komende 10 jaar nog verder kon werken aan uw onderzoek. Welke vraag zou u dan het liefst beantwoorden en waarom?

Als het een beetje meezit, kan ik de komende 10 jaar nog wel wat vragen beantwoorden, maar twee ervan zouden zijn of onze bevindingen met betrekking tot de tubarialis klier kunnen worden gevalideerd in een extern cohort en hoe de interpretatie van het anatomische gebied en eventuele vertaling naar de kliniek verder worden ingekleurd.

m.valstar@nki.nl ♦

Referenties

1. Valstar M, de Bakker B, Steenbakkens R, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020
2. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Krijger GC, et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma-a preliminary analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017
3. Wu K. Doctors May Have Found Secretive New Organs in the Center of Your Head. *New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/10/19/health/saliva-glands-new-organs.html?smid=em-share>. Published 2020
4. BBC radio 4-Inside Science Podcast. A new saliva gland, Bill Bryson on the Human Body, and the return of the Dust Bowl. Available from: <https://www.bbc.co.uk/programmes/m000nvth>
5. 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
6. 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
7. Valstar M, Andreasen S, Bhairosing P, et al. Natural history of recurrent pleomorphic adenoma: implications on management. *Head Neck* 2020;42:2058-66