

Adrenocortical carcinoma

Citation for published version (APA):

Ettaieb, M. H. T. (2020). *Adrenocortical carcinoma: an orphan disease with many faces*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20201218me>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201218me](https://doi.org/10.26481/dis.20201218me)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 08

Summary

Summary

The present thesis was designed to investigate adrenocortical carcinoma (ACC) from a clinical perspective with focus on survival.

ACC is a rare but aggressive malignancy. Unfortunately, most patients present with advanced disease at presentation. **Chapter 2** presents a retrospective population-based study with the focus on the time and extent of metastasis. Patients who presented with ACC between January 1, 2004 to October 31, 2013 in one of the nine centers of the Dutch Adrenal Network (DAN) were included. The total number of ACC patients was 160. One hundred seventeen patients (73%) were diagnosed with metastases during the follow-up period of this study: eighty-four patients had synchronous metastases and thirty-three developed metachronous metastases. Overall survival (OS) rate was calculated from the date of diagnosis of metastasis until death from any cause.

Median OS after diagnosis of first metastases for patients with synchronous or metachronous metastases was 12 months and 29 months, respectively, ($p=0.046$).

Forty patients (34%) had one to three metastases. The other 77 patients (66%) had four or more metastases. Overall survival for these two groups was significantly different with 50% and 12% respectively ($p<0.001$).

Furthermore, the number of affected organs was of influence on median survival. Seventy-five patients had only one affected organ at presentation, in 42 patients two or more organs were involved: OS percentages were 33% and 10% respectively ($p<0.001$).

ACC prognosis is heterogeneous. European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) stage is the most used prognosticator, advised in the guidelines. In **chapter 3** a prediction model for ACC-specific mortality is developed. One hundred fifty-nine patients from the DAN database were selected for this prospective cohort study.

Internal validation of the model was performed using standard bootstrapping techniques.

The multivariable modeling yielded a prediction model which included age, modified European Network for the Study of Adrenal Tumors (mENSAT) stage, and radical resection. The c-statistic was 0.77 (95% Confidence Interval: 0.72, 0.81), indicating good predictive performance of the model.

Internal validation proofed the model not be over fitted. Applicability of the model is illustrated by calculating the two-year probability of ACC-specific mortality of a 64-year old patient with an mENSAT stage of 4a, and no radical resection of the tumor: $1 - 0.56\exp(LP)$. $LP = 0.02 * (64 - 54.5) + 0.63 * (4 - 3.2) - 0.44 * (0 - 0.8) = 1.046$; hence, the probability = $1 - 0.56\exp(1.046) = 0.81$, being 81%.

Mitotane is the adrenolytic drug recommended for treatment of primary and recurrent adrenocortical carcinoma. Mitotane exerts an anti-neoplastic effect on ACC tissue and inhibits cortisol synthesis. Ultimately, mitotane efficacy is limited by its high lipophilicity, poor pharmacokinetic properties, and dose-limiting toxicities. A plasma level between 14-20mg/l is considered as therapeutic range. Reaching and maintaining these therapeutic levels is complicated and takes months. In **chapter 4** a population pharmacokinetic (PK) and pharmacogenetic analysis was performed for mitotane in patients with ACC utilizing the retrospectively collected PK data on 48 patients. The effect of genes encoding drug absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME), patients' demographic information, and clinical characteristics on mitotane PK were investigated as covariates.

A two-compartment model with first-order absorption and elimination best described the PK data of mitotane. Lean body weight (LBW), genotypes of CYP2C19*2 (rs4244285), SLCO1B3 699A>G (rs7311358), and SLCO1B1 571T>C (rs4149057) were identified to affect mitotane clearance (CL/F) significantly, which decreased the coefficient of variation (CV %) of random inter-individual variability of CL/F from 67.0% to 43.0%. Fat amount (i.e. body weight - LBW) was identified to affect the central distribution volume significantly. The developed model is beneficial to optimize mitotane treatment schedules and to guide the initial dose selection for patients.

Chapter 5 contains a review with perspectives on the future of ACC treatment. When optimizing the diagnostic and therapeutic process in ACC care, minimum volume requirements as instituted for other cancers are hardly feasible due to the low annual incidence of 0.5 -2.0 patient per million people per year. However, we advocate the establishment of an international 'standard of care' that defines mandatory elements in clinical management of ACC patients. Uniformity can be achieved by defining in detail the entire process a patient undergoes from the first diagnostic test until follow-up visits. A summary of key points that should be present in an ACC-specialized center are presented. This comprises for example timing of diagnostic evaluations, standardized formats of pathology and surgery reports, guidelines for (supportive) therapy, etcetera. In addition, participation in international networks and clinical trials should be encouraged.

The understanding of adrenocortical tumorigenesis has improved over the years and the last decade studies have been focusing on epigenetic changes associated with adrenocortical tumors. In **chapter 6** a descriptive review provides an overview on the evolving field of epigenetic studies on adrenal tumors. The level of methylation in adrenal carcinoma has been found to be associated with survival. The level of CpG island promoter methylation, or CIMP, has been shown in various studies to provide a classification based on methylation as a marker for prognosis in patients with ACC. Actually, we are on the verge of the development of a biomarker for prognosis in

ACC. *G0S2* hypermethylation was shown to be a hallmark of the CIMP-high cluster, associated with poor outcome. The establishment of a reproducible biomarker, will have implications for the diagnostic and prognostic process of ACC in the near future.

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift richt zich op onderzoek van kanker van de buitenste laag, het schors, van de bijnier: het bijnierschorscarcinoom. De bijnieren zijn hormoon producerende organen die bij de nieren liggen. Bijnierschorscarcinoom is een zeldzame vorm van kanker met een slechte prognose.

In Nederland is er een samenwerkingsverband van medisch specialisten, het Bijnier Netwerk Nederland (BNN), dat zich inspant om patiënten met bijnierkanker een zo goed mogelijke behandeling te geven. Dit is een samenwerking van alle Universitair Academisch Medische Centra en het Máxima Medisch Centrum.

Tot 30 procent van de patiënten met bijnierschorskanker, presenteren zich met reeds uitgezaaide (niet meer te genezen) ziekte, stadium IV kanker. In **hoofdstuk 2** wordt een studie beschreven waar wordt gekeken of het moment van ontwikkelen van uitzaaiingen (metastasen), van invloed is op de overleving. Patiënten van 18 jaar of ouder, die zich tussen 1 januari 2004 en 31 oktober 2013 presenteerden in een van de centra van het BNN, werden geïnccludeerd in de studie. Patiënten die tot 6 maanden na primaire diagnose metastasen kregen de definitie synchroon gemetastaseerd. Patiënten die pas metastasen kregen vanaf 6 maanden na de primaire diagnose kregen de definitie metachroon gediagnostiseerd. Er werden 160 patiënten in het onderzoek geïnccludeerd. Honderd-zeventien patiënten werden geconfronteerd met metastasen. Vierentachtig patiënten hadden synchroon gemetastaseerd bijnierschorskanker en 33 metachroon. Patiënten met metachroon gemetastaseerde ziekte hadden een betere overleving dan patiënten met synchroon gemetastaseerde ziekte.

Tevens werd er gekeken naar de invloed van het aantal metastasen en aantal organen waarin uitzaaiingen aanwezig waren, op de overleving. Er werd geobserveerd dat patiënten met drie of meer metastasen en twee of meer organen met metastasen een slechtere prognose hadden.

De overlevingsduur voor bijnierschorskanker patiënten is globaal genomen somber. Een stadiëring systeem wordt gebruikt om op een generaliseerbare manier de grootte en de graad van verspreiding van de kanker te beschrijven. Bij bijnierschorskanker is dit het Europese netwerk voor studies naar bijniertumoren (European Network for the Study of Adrenal Tumors; ENSAT) systeem. Aan de hand van dit systeem kan een voorspelling worden gedaan over de kans op overleven.

Als er wordt gekeken naar de overleving van bijnierschorskanker patiënten binnen de verschillende ENSAT stadia is er heterogeniteit en er is dan ook behoefte aan een methode, dan wel stadiëring, waarmee een meer nauwkeurige inschatting over de prognose kan worden gemaakt. In **hoofdstuk 3** wordt een voorspellend model beschreven waarmee het mogelijk is de kans op overlijden aan (de gevolgen van)

bijnierschorskanker voor een individuele patiënt te berekenen. Het model bestaat uit een aantal voorspellende factoren (predictoren).

In 2015 is door een onderzoeksgroep in Frankrijk een suggestie voor een aanpassing op de ENSAT stadiering gepubliceerd: mENSAT. Patiënten met betrokkenheid van lymfeklieren worden in dit stadiëring systeem als stadium IV, in plaats van stadium III, beschouwd. Tevens zijn de stadium IV patiënten verdeeld in sub stadia a-c afhankelijk van het aantal organen met uitzaaiingen (2, 3 of >3) waarbij lymfeklieren als orgaan worden gerekend en ook de primaire tumor als aangetast orgaan wordt meegerekend.

Het in **hoofdstuk 3** gepresenteerde model is in staat om met goede accuraatheid de kans op mortaliteit te berekenen voor een individuele patiënt aan de hand van leeftijd (≥ 18 jaar), mENSAT stadium en in hoeverre de kanker radicaal is verwijderd door de chirurg.

De resultaten uit **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** van dit proefschrift bemoedigen de implementatie van mENSAT. Het aantal aangedane organen speelt een rol in de prognose. Dit zien we ook terug in mENSAT. Een grootschalig prospectief onderzoek wat ENSAT en mENSAT tegen elkaar uitzet in hun vermogen prognose van de patiënt te voorspellen, kan extra bewijs leveren mENSAT op te nemen in de richtlijn.

Tevens wordt gesuggereerd dat patiënten met lymfeklier en orgaan metastasen wellicht extra aandacht verdienen van de behandelaren, waar er heterogeniteit is in overleving. Dit vereist maatwerk in de behandeling van een patiënt met uitzaaiingen. Aanvullend onderzoek is nodig om patiënten met metastasen doch een relatief gunstige prognose beter te kunnen detecteren zodat de primaire behandeling zich daar op aanpast en dat bijvoorbeeld de chirurg wordt gevraagd zo veel mogelijk afwijkingen te verwijderen.

De enige curatieve optie bij niet-uitgezaaid bijnierschorscarcinoom is chirurgische resectie van de primaire tumor. Echter, zelfs nadat de tumor volledig is weggesneden is er een kans op terugkeren van de kanker. Medicamenteuze opties zijn beperkt. Hierin speelt het medicijn mitotaan een hoofdrol. Dit medicijn kent echter ernstige bijwerkingen en wordt de therapie door patiënten als invaliderend ervaren.

Mitotaan vernietigt vooral bijnierschorsweefsel en wordt al langer gebruikt bij patiënten met gemetastaseerde ziekte. Onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met mitotaan na complete resectie van de tumor de ziektevrije overleving verlengt. Over het exacte werkingsmechanisme van mitotaan is onvoldoende bekend. Wel zijn er sterke aanwijzingen dat het therapeutisch effect afhankelijk is van de plasmaconcentratie in het bloed: een plasmaspiegel van 14 milligram per liter wordt algemeen aangehouden als ondergrens voor werkzaamheid. Plasmaspiegels boven de 20mg/L zijn geassocieerd met toxiciteit die belastend kan zijn voor de patiënt. Dit smalle therapeutisch venster maakt nauwkeurige dosering en monitoring

noodzakelijk. Echter, de optimale opbouw- en onderhoudsdosering blijkt onder patiënten sterk te verschillen, wat het doseren van mitotaan danig bemoeilijkt. In de praktijk heeft dit tot gevolg dat er bij bepaalde patiënten sprake is van onder-dosering, wat ongunstig is omdat er dan geen effectieve behandeling van de tumor plaatsvindt, of juist overdosering waarbij er neurotoxische of gastro-intestinale bijwerkingen kunnen optreden.

In **hoofdstuk 4** is er specifiek gekeken naar DNA van genen betrokken bij de absorptie, distributie, activering en excretie van geneesmiddelen van patiënten met bijnierschorskanker die behandeld zijn met mitotaan. Aan de hand van de patiënt eigenschappen en hun DNA, is een model ontwikkeld waarmee de optimale mitotaan dosering kan worden berekend om tot een therapeutische spiegel te komen. De klaring van mitotaan wordt significant beïnvloedt door de vetvrije massa en de genen (erfelijk materiaal) met het volgende genotype: CYP2C19*2 (rs4244285), SLCO1B3 699A>G (rs7311358) en SLCO1B1 571T>C (rs4149057).

In **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift wordt een oproep gedaan om de zorg voor bijnierschorskankerpatiënten te verbeteren. Het hoofdstuk biedt een overzicht van de diagnostiek, voorspellende factoren en behandeling van bijnierschorskanker. Er wordt een suggestie gedaan voor een uniforme benadering die moet waarborgen dat de zorg volgens een bepaalde standaard wordt geleverd. Belangrijke onderdelen van deze uniforme zorg is onder andere een standaard richtlijn voor de frequentie van de controles, een standaard format voor het operatieverslag en pathologieverslag. Daarnaast is het ontzettend belangrijk om nationaal en internationaal te blijven samenwerken om met een groter aantal patiënten participatie onderzoek te kunnen doen.

Er is dringend behoefte aan aanvullende behandelingen om de overleving van bijnierschorskanker te verbeteren.

Om dit te kunnen bewerkstelligen is met name begrip van de pathofysiologie van de ziekte van belang. Waarom en hoe ontstaat het bijnierschorscarcinoom?

Kanker kunnen we slechts gedeeltelijk begrijpen als we alleen in het DNA naar de genen kijken. Bij het epigenetisch onderzoek kijken we naar niet coderende genen die onder druk van omgevingsfactoren mee bepalen of een coderend gen 'aan' of 'uit' wordt gezet en of een gen dus wel of niet wordt afgelezen. Op je DNA zitten moleculaire 'dimmers' die regelen of genen 'aan' of 'uit' kunnen staan. Een voorbeeld van moleculaire 'dimmers' waarover we al veel weten, zijn de zogeheten methylgroepen. Zijn er veel methylmoleculen aan genen gekoppeld, dan zijn deze genen uitgeschakeld; zijn er weinig methylmoleculen, dan kunnen de genen actief worden. Zo een cluster van 'dimmers' kom je veel tegen rond een speciaal gebied in het DNA, het zogenaamde promotor gebied. De promotor is de startknop voor het lezen van je DNA.

Indien we zulke gebieden op de genen bij bijnierkanker die overmatig 'aan' of 'uit' staan kunnen identificeren dan verschaft dit niet alleen meer inzicht in het ontstaan van de ziekte maar het kan ook leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

Hoofdstuk 6 is een review artikel bestaand uit een groot literatuuronderzoek. Het geeft een samenvatting van de stand van zaken op het gebied van epigenetica van bijnierschorskanker. De verwachting is dat methyl patronen op korte termijn een belangrijke rol gaan spelen in de voorspelling van overleving van bijnierschorskanker waar deze patronen een associatie tonen met mate van agressiviteit van de kanker.

Hoofdstuk 7 bevat een algemene discussie waarin de bevindingen uit dit proefschrift worden bediscussieerd in een breder perspectief en waarin suggesties voor toekomstig onderzoek worden gedaan.

