Adrenocortical carcinoma: a study on epidemiology, diagnostics and treatment of a rare endocrine malignancy

Citation for published version (APA):

Document status and date:
Published: 01/01/2015

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.

Download date: 28 Feb. 2020
Summary

The present thesis was designed to investigate adrenocortical carcinoma (ACC) from a clinical perspective with a focus on epidemiology, diagnostics and treatment.

ACC is a rare disease. Chapter 2 contains a population-based study on incidence and survival rates in the Netherlands. All ACC patients registered in the Netherlands Cancer Registry (NCR) between 1993 and 2010 were included. The total number of ACC patients was 359. The 5-year age-standardized incidence rate decreased from 1.3 to 1.0 per one million person-years. Median survival for patients with stage I-II, stage III and stage IV disease was 159 months (95% CI 93-225 months), 26 months (95% CI 4-48 months) and 5 months (95% CI 2-7 months), respectively (P < 0.001). Improvement in survival during the observed period was not observed.

In chapter 3 incidence, histological characteristics, treatment and survival of pediatric patients with ACC in the Netherlands is described. All patients aged <20 years at diagnosis and registered in the NCR between 1993 and 2010 were included. Clinical data were extracted from the medical records and archival histology slides were reviewed. Twelve patients were identified. The population-based age-standardized incidence rate for patients <20 years was 0.18 per million person-years. For all patients histological examination displayed malignant characteristics. All patients aged ≤4 years at diagnosis survived, median follow-up was 97 months (57-179 months). All patients aged ≥5 years died, median survival was 6 months (0-38 months). Clinical outcome was remarkably better in patients aged ≤4 years. This is in accordance with less advanced stage of disease at presentation, but contrasts with the presence of adverse histological characteristics. In absence of adequate evidence regarding pediatric ACC, clinical management in advanced disease is adapted from the adult practice.

Chapter 4 contains practical recommendations for clinical management of adrenal tumors based on current guidelines. The common differential diagnosis in adrenal incidentaloma consists of (non)functioning adenoma, pheochromocytoma, myelolipoma, metastasis and primary carcinoma. By performing hormonal work-up, (over)production of glucocorticoids, mineralocorticoids and androgens can be assessed. Important radiological criteria in assessing malignant potential are tumor size, shape, unenhanced attenuation value and growth rate. There remains a category of lesions that are hormonally inactive and display non-specific imaging characteristics. In chapter 5, a succinct literature review regarding pathologies from this category is presented. It may be difficult or even impossible to differentiate between these pathologies based on pre-operative diagnostic tests. Radical surgical resection is indicated in case of possibly harmful tumors, e.g. lesions with malignant potential, risk of spontaneous hemorrhage or increase in size over time. Clinicians should assess these issues using clinical judgment complemented with radiological evaluation of the lesion.

Urinary steroid profiling is a promising tool for discriminating between benign and malignant adrenocortical tumors. Chapter 6 contains a retrospective study including urinary steroid profiles.
performed in 152 patients with various adrenal tumors. The results show that urinary excretion of tetrahydro-11-deoxycortisol (THS), a metabolite of 11-deoxycortisol, is associated with very high sensitivity (100%) and specificity (99%) to differentiate between ACC and a benign adrenal mass. Since the technique is patient friendly, entirely safe and less expensive compared to the current practice of repeat imaging studies, it is expected that urinary steroid profiling will become standard procedure in the evaluation of adrenal tumors in the near future.

Surgery is the primary treatment of choice in ACC, since radical resection is the only chance of cure. Specialization of surgical treatment in rare conditions has been a controversial issue for many years, but increasing evidence suggests that treatment outcome is improved by centralization of care in specialized, high-volume centers. Chapter 7 describes a population-based study aiming at determining whether there are differences in survival between patient operated on in specialized Dutch Adrenal Network (DAN) hospitals and non-DAN hospitals. Data on all adult patients diagnosed between 1999 and 2009 were obtained from the NCR (n=189). Median survival of patients with ENS@T disease stage I-III was significantly longer for patients operated on in a DAN hospital (n=46) compared to patients operated on in a non-DAN hospital (n=37, 5-year survival 63% versus 42%). Survival remained significantly different after correction for sex, age, year of diagnosis and stage of disease in multivariate analysis (hazard ratio 1.96 (95% CI 1.01-3.81), P=0.047). These results show that surgery in a DAN-hospital is associated with a survival benefit for patients with local or locally advanced ACC. The number of ACC patients in the Netherlands is too small to estimate minimum volume requirements for individual centers. It is hypothesized that criteria other than surgical volume are associated with the observed survival benefit. Examples are a multidisciplinary approach in several stages of treatment and adjuvant treatment according to up-to-date guidelines.

The adrenolytic drug mitotane is the cornerstone of ACC treatment in advanced stages and is increasingly used as adjuvant treatment in patients at high risk for recurrence. The drug’s anti-neoplastic effect is correlated with plasma levels. A plasma level of 14mg/L is considered the lower limit of the therapeutic window. In chapter 8, the relationship between mitotane dose and plasma concentration is prospectively investigated by comparing two dosing regimens. Forty mitotane-naïve patients with metastatic ACC were assigned to a predefined low- or high-dose regimen. Median maximum plasma levels were not significantly different between the two groups (high-dose 14.3mg/L (6.3-29.7) versus 11.3mg/L (5.5-20.0), P=0.235). However, the administration of chemotherapy might have influenced these results. The observed differences were greater in a subgroup of patients who did not receive chemotherapy. Because the rate of adverse events was similar between both groups, the high-dose approach is the preferred strategy in patients with mitotane monotherapy. In patients with reduced tolerability (e.g. due to concomitant cytotoxic chemotherapy), a less aggressive regimen might be reasonable.

The study described in chapter 9 was aimed at developing a pharmacokinetic model that enables clinicians to predict mitotane levels and adjust dosing based on a target drug exposure. A population pharmacokinetic model was constructed based on detailed data on mitotane dosing and plasma level measurements from 20 patients using iterative two-stage Bayesian fitting (MWPharm). The concentration-time data were best described by a three-compartment model. The model estimated mitotane clearance at 0.94±0.37L/h and volume of distribution in steady state at 161±68L/kg·LBM. The model appears to be able to predict mitotane levels in individual patients with an error margin of 14%. The model enables clinicians to adapt dosing based on individual plasma level measurements in a prospective setting, which improves the prediction’s accuracy. It is expected that individualization of mitotane dosing leads to anticipated and more rapid attainment of the therapeutic levels and potentially to improved clinical management of mitotane treatment.

In chapter 10, the variation of plasma mitotane during the day and the influence of a single morning dose are investigated. Patients who had been treated for at least 24 weeks and had reached the therapeutic plasma level (14mg/L) at least once were included. Mitotane plasma levels displayed a median increase compared to baseline of 24% (range 6-42%) 4 hours after morning dose. Surprisingly, a median increase of 13% (range -14 to 33%) after 4 hours of observation without administration of a morning dose was seen. This implies random sampling could yield incidentally high levels. For this reason, it is recommended to perform early-morning trough sampling as standard in monitoring mitotane treatment.
Samenvatting
Het doel van dit proefschrift is het onderzoeken van kanker van de bijnierschors. Het vóórkom
van de ziekte in de bevolking wordt onderzocht, evenals het herkennen en behandelen ervan.

Kanker van de bijnierschors, ook wel bijnierschorscarcinoom, is zeldzaam. In hoofdstuk 2 wordt
een studie beschreven naar het vóórkom en naar de overlevingspercentages van deze ziekte in
Nederland tussen 1993 en 2010. Deze studie bevat gegevens uit de gehele Nederlandse bevolking,
omdat ze is gebaseerd op de Nederlandse kankerregistratie. Het totale aantal geïncludeerde
patiënten is 359. De incidentie (=het aantal nieuwe patiënten per jaar), gestandaardiseerd naar
leeftijd, daalde in de onderzochte periode van 1.3 per miljoen inwoners naar 1.0 per miljoen
inwoners. Van alle patiënten die zich presenteerden met een niet-uitgezaaide tumor (stadium
I-II) was 50% nog in leven na 159 maanden, bij patiënten met een lokaal doorgroeiende tumor
(stadium III) was deze termijn (ook wel de mediane overleving genoemd) 26 maanden. Van alle
patiënten met uitzettingen bij presentatie (stadium IV) was 50% nog in leven na 5 maanden
(95% BI 2-7 maanden). Er werd geen verbetering in overleving waargenomen in de onderzochte
periode.

Hoofdstuk 3 bevat een studie naar het vóórkom, de microscopische kenmerken, de
behandeling en de overleving van kinderen met bijnierschorscarcinoom in Nederland. Alle
patiënten met een leeftijd onder de 20 op het moment van diagnose werden geïncludeerd.
Ook deze studie is gebaseerd op de Nederlandse kankerregistratie en omvat de jaren 1993
t/m 2010. Gegevens werden ontleend aan de patiëntendossiers en archiefmateriaal van de
tumoren werd opnieuw bekeken. Er werden twaalf patiënten geïdentificeerd. De incidentie
werd berekend op 0.18 per miljoen inwoners onder de 20 jaar oud. Microscopisch onderzoek
van de tumoren toonde diverse kwaadaardige kenmerken bij alle patiënten. Alle patiënten die
vier jaar of jonger waren bij diagnose waren in leven aan het einde van de observatieperiode, de
mediane observatieduur was 97 maanden. Alle patiënten van vijf jaar of ouder bij diagnose zijn
overleden, de helft van de patiënten overleed binnen 6 maanden (spreading 0-38 maanden). De
patiënten van vier jaar of ouder hadden weliswaar een minder ver gevorderd stadium van ziekte
bij presentatie, maar bij microscopisch onderzoek van het tumorweefsel werd geen verklarend
patroon gezien in de aan- of afwezigheid van kwaadaardige kenmerken. Bij gebrek aan gegevens
over de behandeling van bijnierschorscarcinoom in gevorderde stadia bij kinderen, wordt de
behandeling overeenkomstig die bij volwassenen toegepast.

Hoofdstuk 4 bevat aanbevelingen voor de klinische praktijk wat diagnostiek en behandeling betreft
bij patiënten die zich presenteren met een per toeval gevonden bijniergezwel van onduidelijke
origine. De lijst van meest waarschijnlijke uiteindelijke diagnoses (=differentiaaldiagnose)
behorend bij dit zogenaamde bijnierincidentaloom bestaat uit adenoon (hormoonproducerend
of niet-producerend), feochromocytoon (=gezwel uitgaande van het bijniermerg), myelolipoon
(=goedaardig vethoudend gezwel), uitzetting van een primaire tumor elders, of een carcinoon
uitgaande van de bijnier zelf. Door middel van laboratoriumonderzoek kan overproductie
van bijnierhormonen worden vastgesteld. Belangrijke radiologische criteria om (potentieel)
kwaadaardig gedrag aan te tonen zijn afmeting, vorm, dichtheid op CT-scan en groeisnelheid. Er resteert een categorie met tumoren zonder hormonale overproductie en zonder specifieke radiologische kenmerken. **Hoofdstuk 5** bevat een literatuurstudie naar tumorsoorten die in deze restcategorie vallen. Het kan moeilijk of zelfs onmogelijk zijn om door middel van pre-operatief onderzoek te differentiëren tussen deze mogelijke diagnoses. Complete chirurgische verwijdering is aangewezen bij potentiell gevaarlijke tumoren, zoals tumoren met risico op kwaadaardige ontstaand, risico op spontane bloedingen of een toename in afmeting. Klinische beoordeling gecombineerd met radiologische criteria zouden moeten leiden tot een afgewogen oordeel hierover.

Een steroidprofiel is een laboratoriumonderzoek waarbij in de urine van een patiënt de concentratie wordt bepaald van 22 verschillende soorten pro-hormonen en afbraakproducten hiervan. In **Hoofdstuk 6** wordt een retrospectieve (=terugkijkende) studie naar de diagnostische waarde van steroidprofileren onder 152 patiënten beschreven. Uit de resultaten blijkt dat uitscheiding in de urine van het hormoon-afbraakproduct tetrahydro-11-deoxycortisol (THS) een zeer hoge sensitiviteit (=de kans op een positieve test gegeven aanwezigheid van de ziekte, in dit geval 100%) en specificiteit (=de kans op een negatieve test gegeven afwezigheid van de ziekte, in dit geval 99%) heeft voor het onderscheiden van een bijnierschorscarcinoom en een goedaardige bijniertumor. Dit urine-onderzoek is patiëntvriendelijk, volledig ongevaarlijk en goedkoper dan het maken van meerdere CT-scans, wat in de huidige praktijk gebruikelijk is. Al met al lijkt dit dan ook een veelbelovend diagnostisch instrument voor het differentiëren tussen goed- en kwaadaardige tumoren. Het is te verwachten dat het urine-steroidprofiel een plek zal verwerven in het diagnostisch proces bij bijniertumoren na bevestiging van deze resultaten in een prospektieve (=vooruitkijkende) en gerandomiseerde studie (=indeling binnen de studie bepaald door lotting).

Complete chirurgische verwijdering is de primaire behandeling van het bijnierschorscarcinoom, tevens de enige mogelijkheid tot genezing. Specialisatie van de chirurgische behandeling van zeldzame ziekten is al enige tijd een controversieel onderwerp. Gaandeweg komt er steeds meer bewijs vóór de stelling dat de uitkomst van de behandeling beter is indien deze uitgevoerd wordt in specialistische centra, die over het algemeen een grotere patiëntenzorg en behandel Kháchen en uitvoerden. De Nederlandse kankerregistratie is geraadpleegd en alle volwassen patiënten gediagnosticeerd tussen 1999 en 2009 zijn geïncludeerd (=n=189). De overleving van patiënten met niet-uitgezaaid bijnierschorscarcinoom (stadium I-III) bleek significant langer voor patiënten die waren geopereerd in een BNN-ziekenhuis vergelijkbaar met patiënten die waren geopereerd in een niet-BNN centrum. Het toelichting van deze resultaten spreekt voor individuele ziekenhuizen.

Bovendien wordt het geobserveerde verschil in overleving mogelijk niet verklaard door verschil in patiëntenaantal alleen. Een multidisciplinaire aanpak in alle stadia van de ziekte en adjuvante behandeling (=na behandelij op een successvolle operatie om de kans op terugkeer van ziekte verkleinen, bijvoorbeeld met chemotherapie of bestraling) confer de huidige richtlijnen zouden hier zeer wel aan bij kunnen dragen.

Het medicament mitotaan is de hoeksteen van de behandeling bij uitgezaaid bijnierschorscarcinoom. Het wordt ook steeds vaker ingezet als adjuvante behandeling na een succesvolle operatie bij patiënten zonder uitzaaiingen, maar met een hoog risico op recidief. Het therapeutisch effect van mitotaan hangt samen met de concentratie van dit middel die in het bloed wordt opgebouwd: een concentratie van 14mg/L wordt tijdens de behandeling nagestreefd als ondergrens. **Hoofdstuk 8** bevat een onderzoek naar de relatie tussen de opbouw van deze concentratie en twee verschillende doseringsregimes. Een hoge-dosis opbouwschema werd vergeleken met een lage-dosis opbouwschema bij veertig patiënten. De medicamenteuze plasmaspiegels waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. De toediening van chemotherapie tijdens de studie kan de bevindingen hebben beïnvloed, omdat de verschillen in plasmaspiegels groter waren in de groep zonder chemotherapie. Ten aanzien van bijwerkingen waren de profielen van beide groepen vergelijkbaar, derhalve wordt toch geadviseerd te kiezen voor het hoge-dosis opbouwschema. Bij patiënten met een verminderde tolerantie voor mitotaan, bijvoorbeeld tijdens chemotherapie, kan het lage-dosis schema een goede keuze zijn.

De studie in **Hoofdstuk 9** beschrijft het ontwikkelen van een farmacokinetisch model (=farmacokinetiek, de wetenschap die onderzoekt wat het lichaam doet met een geneesmiddel), dat de behandeldelings arts in staat moet stellen mitotaan bloedspiegels te voorspellen en de dosis van mitotaan aan te passen aan een doelconcentratie. Het model is berekend op basis van gedetailleerde gegevens betreffende mitotaan dosering en concentratie-metingen in twintig patiënten. Het model kan worden aangepast aan individuele patiënten op basis van lengte, gewicht en nierfunktie. Ook kunnen tijdens de behandeling dosisaanpassingen worden ingevoerd, evenals tussentijds gemeten bloedspiegels. Zodoende voorspelt het model mitotaan concentraties in individuele patiënten met een gemiddelde foutmarge van 14%. Gedurende de behandeling neemt de mitotaantratwaarde af, omdat het model ‘leert’ van iedere ingevoerde meting. Met behulp van dit model kunnen artsen de mitotaandoos optimaliseren op basis van de gemeten bloedspiegels en de gewenste concentraties. Het is te verwachten dat individualisering van mitotaandoosering leidt tot het eerder en gepland bereiken van de therapeutische mitotaanspiegel en dat minder patiënten ‘doorschieten’ naar te hoge concentraties met de daarbij behorende verergering van de bijwerkingen.

**Hoofdstuk 10** beschrijft de variatie van mitotaanspiegels gedurende de dag, met daarbij de invloed van een enkele dosis in de ochtend. Patiënten die waren behandeld gedurende minimaal 24 weken en daarin minimaal één keer boven 14mg/L hebben gezeten, werden geïncludeerd. Mitotaanspiegels toonden na vier uur een mediane toename van 24% boven de uitgangswaarde. Verrassend genoeg werd ook in patiënten zonder ochtenddosis een mediane toename na 4 uur gezien van 13%. Deze resultaten tonen dat willekeurige bloedafnames kunnen leiden tot meting
van hogere spiegels, met het risico dat die niet juist geïnterpreteerd worden. Het is aangeraden mitotaanbehandeling te monitoren door dalspiegels af te nemen, dat wil zeggen vóór inname van een nieuwe dosis. De vroege ochtend lijkt het meest geschikte moment voor deze afname gezien het variabele verloop van de spiegel gedurende de dag.

**Hoofdstuk 11** bevat een algemene beschouwing van deze bevindingen met conclusies en aanbevelingen die volgen uit dit proefschrift.