



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Paragangliomas: Clinical Picture

Niemeijer, N.D.

### Citation

Niemeijer, N. D. (2017, March 29). *Paragangliomas: Clinical Picture*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/47852>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/47852>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/47852> holds various files of this Leiden University dissertation

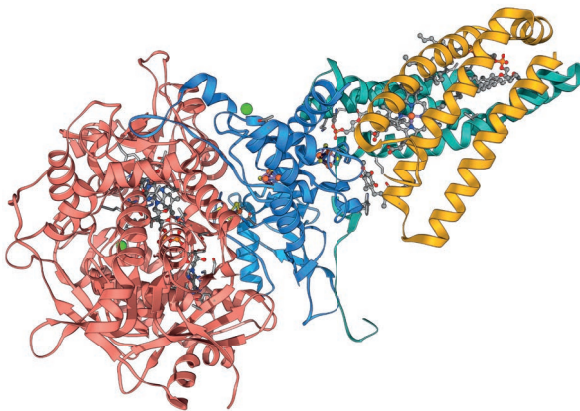
**Author:** Niemeijer, N.D.

**Title:** Paragangliomas: Clinical Picture

**Issue Date:** 2017-03-29

# Chapter 9

Nederlandse samenvatting  
en conclusies





Paragangliomen (PGL) zijn zeldzame, vaatrijke neuroendocriene tumoren van het autonome zenuwstelsel. Ze zijn afkomstig van paraganglia; dit zijn orgaantjes die zijn ontstaan uit de embryonale neurale lijstcellen en die zijn gegroepeerd rondom het autonome zenuwstelsel. PGL kunnen voorkomen van het hoofd-halsgebied tot het bekken. PGL gelokaliseerd in het hoofd-hals gebied worden ook wel 'glomustumoren' genoemd. Als het PGL uitgaat van het bijniermerg, noemen we het een feochromocytoom (PCC). PGL buiten het hoofd-hals gebied maar niet in de bijnier, noemen we sympathische paragangliomen (sPGL). Deze kunnen voorkomen in de borstholte (thorax), in de buikholte (abdomen) en in het bekken (pelvis). Een groot deel van de PGL is erfelijk. Erfelijke PGL syndromen kunnen ontstaan door mutaties in het succinaat dehydrogenase (*SDH*) gen. Het *SDH* gen codeert voor SDH, een eiwitcomplex dat bestaat uit vier subunits (SDHA, SDHB, SDHC en SDHD) en wat zich bevindt op de binnenmembraan van mitochondriën. Het is een belangrijk enzym in zowel de elektronentransportketen (ademhalingsketen) als in de citroenzuurcyclus. In de elektronentransportketen staat het ook bekend als complex II. De vier *SDH* genen (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC* en *SDHD*) coderen voor de vier subunits van complex II. Mutaties in één van deze vier subunits van het *SDH* gen veroorzaken dus de familiale PGL syndromen. Hoewel alle vier de subunits (SDHA, SDHB, SDHC en SDHD) deel uitmaken van hetzelfde complex, geven mutaties in de verschillende genen andere fenotypische (klinische) effecten. In dit proefschrift hebben we gekeken naar de klinische kenmerken van *SDHx* mutatie dragers, we beschrijven genotype-fenotype correlaties en we hebben onderzocht welke andere (niet-PGL) tumoren kunnen worden gerelateerd aan *SDHx* mutaties. Tevens geven we een overzicht van de verschillende behandelingsopties voor patiënten met een maligne (kwaadaardig) PCC/PGL.

De meest frequent voorkomende mutaties zijn mutaties in het *SDHB* en het *SDHD* gen. In Nederland heeft de meerderheid van de *SDH* mutatie dragers één specifieke mutatie in het *SDHD* gen, namelijk de c.274G>T, pAsp92Tyr mutatie.<sup>1,2</sup> *SDHB* mutaties komen minder frequent voor, maar de meerderheid van de *SDHB* mutatie dragers heeft ook één van de bekende Nederlandse founder mutaties, met name de c423+1G>A mutatie of the exon 3 deletie, c.201-4429\_287-933del.<sup>1</sup> Bij *SDHx* mutatie dragers hoeft de ziekte niet altijd volledig tot uiting te komen. Het begrip dat weergeeft hoe vaak de ziekte tot uiting komt bij individuen met de (*SDHx*) genmutatie noemt met de penetrantie. De gerapporteerde penetrantie van *SDHB* mutaties (26-75%) is lager dan de penetrantie van *SDHD* mutaties (88-100%).<sup>3-12</sup> In **hoofdstuk 2** beschrijven wij een familie met een *SDHB* exon 3 deletie. Van de 17 mutatie dragers waren er 6 die klinisch waren aangedaan. De berekende penetrantie in deze studie was 9% op de leeftijd van 50 jaar. De lagere penetrantie die wij vonden in deze studie, kan een klinisch kenmerk zijn horend bij deze specifieke Nederlandse *SDHB* founder mutatie. Het kan ook het gevolg zijn van het vóórkomen van bepaalde genetische of

omgevingsfactoren in deze specifieke familie. Het kan echter ook zo zijn dat de penetrantie van *SDHB* mutaties in de bestaande literatuur wordt overschat door verschillende vormen van bias. In de bestaande literatuur zijn de penetrantie berekeningen onderhevig aan overschatting. Dit komt doordat er vaak weinig niet-aangedane mutatie dragers worden geïnccludeerd en tevens doordat de mutatie dragers worden gevonden via index patiënten. Dit geeft een hogere kans op het selecteren van andere mutatie dragers met de ziekte ("ascertainment bias"). Wij includeerden een relatief hoog aantal niet-aangedane mutatie dragers en corrigeerden voor ascertainment bias. Ook werd de index patiënt uitgesloten van de penetrantie berekeningen. Dit resulteerde in een lagere penetrantie voor *SDHB* mutatie dragers, wat belangrijke consequenties kan hebben bij de (genetische) counseling van *SDHB* mutatie dragers.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de fenotypische kenmerken van een groot Nederlands cohort van *SDHB* mutatie dragers. Tevens evalueren we mogelijke verschillen in fenotype als gevolg van specifieke *SDHB* genmutaties. We hebben een retrospectieve studie verricht in zeven academische centra in Nederland en konden 196 *SDHB* mutatie dragers includeren. De bestudeerde studiepopulatie bestond uit 65 (33.2%) index patiënten en 131 (66.8%) familieleden van index patiënten. Vierenvijftig mutatie dragers (27.6%) ontwikkelden één of meerdere hoofd-hals PGLs (head and neck paragangliomas, HNPGL), vier patiënten (2.0%) een PCC en 26 (13.3%) één of meerdere sPGL. De aantallen die wij vonden voor PCC en sPGL zijn lager dan de getallen die worden gerapporteerd in eerder onderzoek naar de klinische kenmerken van *SDHB* mutatie dragers.<sup>3,7,13,14</sup> Doordat wij een hoog aantal niet-aangedane mutatie dragers hebben geïnccludeerd, zal ascertainment bias mogelijk een kleinere rol spelen. In het merendeel van de eerder verrichte studies wordt namelijk een groter aantal index patiënten geïnccludeerd en een kleiner aantal niet-aangedane mutatie dragers. Tevens zijn bij de berekeningen van de genoemde percentages in eerdere studies alleen klinisch aangedane mutatie dragers meegenomen. Indien wij echter alle niet-aangedane mutatie dragers uitsluiten in onze studie, vonden wij nog steeds lagere percentages voor het voorkomen van PCC en sPGL.

Het percentage mutatie dragers in onze studie met één of meerdere HNPGL (27.6%) was relatief hoog vergeleken met eerdere studies (6-31%).<sup>3,7,13,14</sup> Wanneer wij alle niet-aangedane mutatie dragers excluderen, wordt onze prevalentie zelfs 65.1%. Dit kan deels worden verklaard door het feit dat het percentage HNPGL patiënten met een positieve familie anamnese (dat wil zeggen niet-index HNPGL patiënten) in onze studie 29.6% is. De meerderheid van deze patiënten had geen symptomen en was dus nog niet onder de aandacht gekomen. Het genetisch onderzoek wat wordt aangeboden aan familieleden van mutatie dragers en tevens de gestructureerde follow-up protocollen in Nederland van patiënten met een *SDHB* mutatie zorgt voor de identificatie van een relatief hoog aantal

asymptomatische mutatie dragers, met of zonder tumoren. Dit zorgt voor een meer accurate representatie van het fenotype van *SDHB* mutatie dragers.

Vijftien patiënten (7.7%) ontwikkelden een maligne PGL en 17 patiënten (8.7%) ontwikkelden andere (niet-PGL) tumoren, inclusief vijf tumoren van de nier en twee gastro-intestinale stroma tumoren van de maag.

Een vergelijking van de fenotypen van de twee meest voorkomende *SDHB* genmutaties in ons cohort, de *SDHB* exon 3 deletie en de *SDHB* c.423+1G>A mutatie, toonde geen significante verschillen.

Deze studie geeft weer dat het belangrijk is niet-aangedane mutatie dragers te includeren in studies die het fenotype van genmutaties evalueren. De resultaten van deze studie zijn belangrijk bij de klinische behandeling en genetische counseling van families met erfelijke PCC/PGL syndromen. Het includeren van niet-aangedane mutatie dragers geeft een beter inzicht in het spectrum van de ziekte en de penetrantie van de mutatie.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht welke andere (niet-PGL) tumoren behoren tot het *SDH*-geassocieerde tumor spectrum. Als er een mutatie optreedt in één van de *SDH* genen, met daarbij verlies van het wild-type allel of een tweede inactiverende mutatie, wordt de *SDHB* immunohistochemische kleuring negatief.<sup>15</sup> Een immunohistochemische kleuring is een kleuring die kijkt of het eiwit nog in de tumor aanwezig is. Deze negatieve eiwitexpressie in de tumor voor *SDHB* is een gevoelige marker voor het bestaan van een kiembaanmutatie in één van de *SDH* subunits. Het is wereldwijd geaccepteerd als indicator van pathogeniciteit (= ziekte veroorzakend) van een *SDH* mutatie.<sup>16</sup> Naast deze *SDHB* immunohistochemische kleuring is *SDHA* immunohistochemie een marker voor *SDHA* mutaties, waarbij er alleen in *SDHA*-gemuteerde tumoren verlies van *SDHA* immunohistochemie wordt gevonden.<sup>15</sup> Op basis van deze gegevens hebben wij 35 tumoren van 26 *SDH* mutatie dragers geëvalueerd. Acht tumoren toonden een negatieve *SDHB* kleuring en een positieve *SDHA* kleuring: een neuroendocriene tumor van de alvelesklier, een macroprolactinoom, twee gastro-intestinale stroma tumoren van de maag, een abdominaal ganglioneuroom en drie nierceltumoren. Een prolactinoom van een patiënt met een kiembaan *SDHA* mutatie was de enige tumor die negatief was voor zowel *SDHB* als *SDHA*. Sanger sequencing van deze tumor toonde een somatische mutatie (p.D38V) als een mogelijke tweede *hit* leidend tot biallelische inactivatie van *SDHA*. Concluderend toont deze studie aan dat er een oorzakelijke associatie lijkt te bestaan tussen *SDH* genen en hypofyse tumoren, nierceltumoren en gastro-intestinale stromale tumoren van de maag. Tevens tonen onze resultaten dat de neuroendocriene tumor van de alvelesklier ook binnen het *SDH*-gerelateerde tumor spectrum valt. Onze studie was de eerste beschrijving van een associatie tussen een kiembaan *SDHD* mutatie en een neuroendocriene tumor van de alvelesklier. Deze bevinding kan potentiële implicaties hebben voor de surveillance van patiënten met een kiembaan *SDHD* mutatie. In het huidige

surveillance protocol wordt afbeeldend onderzoek van de buik namelijk alleen geadviseerd als er sprake is van hormonale overproductie van catecholamines. Misschien moeten de surveillance protocollen worden aangepast, met de toevoeging van standaard afbeeldend onderzoek van de buik. Wel was het vóórkomen van een neuroendocriene tumor van de alveesklier in onze studie zeldzaam, waardoor meer onderzoek noodzakelijk is voordat we definitief de protocollen gaan aanpassen.

PGL in de hoofd-hals regio kunnen uitgaan van het glomus caroticum (ter hoogte van de carotisbifurcatie, de halsslagader), het glomus vagale (gelegen nabij de 10<sup>e</sup> hersenzenuw), of van het glomus jugulotympanicum (gelegen nabij het middenoor). Omdat deze HNPGl vaak gelegen zijn in de nabijheid van belangrijke neurovasculaire structuren, kan tumorgroei leiden tot ernstige morbiditeit en hersenzenuwuitval. Bij resectie van deze tumoren kunnen takken van de sinus caroticum niet altijd worden gespaard. De sinus caroticum is betrokken bij de regulatie van de hartfrequentie en de bloeddruk. Bilaterale verwijdering van glomus caroticum tumoren kan daarom resulteren in arteriële baroreflex dysfunctie, dat wil zeggen dat de regulatie van de bloeddruk niet meer adequaat is. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht wat de rol is van de baroreflex tijdens slaap. We hebben hiertoe de polysomnografie (slaapregistratie) van negen patiënten die een bilaterale glomus caroticum resectie (bCBR) hadden ondergaan vergeleken met de polysomnografie van negen gezonde vrijwilligers (met gelijke leeftijd, geslacht en BMI). Wij vonden dat bCBR geassocieerd was met een verminderde baroreflex functie gedurende de slaap. Het effect van slaap op het hartritme was gelijk voor de bCBR patiënten en de controles. Dit suggereert dat de slaap-gerelateerde afname in hartfrequentie voornamelijk het gevolg is van niet-baroreflex gemedieerde pathways.

Het risico op maligne (kwaadaardige) ontarding is voor een PCC 10% en voor een sPGL 10-20%.<sup>17</sup> De behandeling van gemetastaseerde (uitgezaaide) ziekte is met name palliatief. In verschillende studies is het effect van radionuclidentherapie met <sup>131</sup>I-MIBG onderzocht, met wisselende succespercentages. Radionuclidentherapie is behandeling met radioactieve stoffen. Omdat het exacte effect van <sup>131</sup>I-MIBG therapie voor de behandeling van maligne PCC/PGL onduidelijk was, hebben wij een systematische literatuurstudie en meta-analyse uitgevoerd. De resultaten van deze meta-analyse naar het effect van <sup>131</sup>I-MIBG therapie op tumor volume en hormonale parameters bij patiënten met een maligne PCC/PGL staan beschreven in **hoofdstuk 6**. Wij konden in onze meta-analyse 17 studies includeren met een totaal aantal van 243 patiënten. Wij vonden dat wat betreft tumorvolume stabiele ziekte kon worden bereikt in 52% van de patiënten en een partiële hormonale respons in 40%. De gerapporteerde 5-jaarsoverleving was 45% en 64% en de gemiddelde progressievrije overlevingstijd was 23.1 en 28.5 maanden. Hematologische toxiciteit werd het meest



frequent gemeld als bijwerking van  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapie. Het protocol wanneer de  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapie werd gestart verschilde echter evident in de geïncludeerde studies. Veel van de studies includeerden patiënten onafhankelijk van het feit of er sprake was van progressieve ziekte. Daarom is het mogelijk dat de stabiele ziekte niet alleen een therapie effect is, maar ook het natuurlijk beloop van de ziekte weergeeft, met langzame progressie in een deel van de patiënten.

Chemotherapie is een andere behandeloptie voor patiënten met maligne PCC/PGL. Combinatie chemotherapie met cyclofosfamide, vincristine en dacarbazine (CVD) werd in 1985 geïntroduceerd door Keiser *et al.*<sup>18</sup> Een meta-analyse naar het effect van CVD chemotherapie op tumorvolume en hormonale parameters is nog nooit verricht. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 7** een systematische literatuurstudie en meta-analyse verricht naar dit effect. We konden vier studies includeren met een totaal aantal van 50 patiënten met maligne PCC/PGL. De meta-analyse naar het effect van chemotherapie op tumorvolume toonde gepoolde percentages van complete respons, partiële respons en stabiele ziekte van respectievelijk 4% (95% CI: 1%-15%), 37% (95% CI: 25%-51%) en 14% (95% CI: 7%-27%). Maar twee studies met in totaal 35 patiënten evalueerden het effect van CVD chemotherapie op hormonale parameters (catecholamine overproductie). Gepoolde percentages voor complete, partiële en stabiele hormonale respons waren respectievelijk 14% (95% CI: 6%-30%), 40% (95% CI: 25%-57%) en 20% (95% CI: 10%-36%). In de geïncludeerde studies werd het protocol wanneer de behandeling werd gestart niet goed beschreven. Het is daarom mogelijk dat het gerapporteerde effect van chemotherapie op tumorvolume het natuurlijk beloop van de ziekte weergeeft, in ieder geval partieel.

## Conclusies

De bevindingen in dit proefschrift kunnen worden samengevat in de volgende conclusies:

1. De penetrantie van de *SDHB* exon 3 mutatie is mogelijk lager dan zoals beschreven in eerdere studies.
2. Het includeren van niet-aangedane mutatie dragers in studies die het fenotype van een kiembaanmutatie evalueren is erg belangrijk om een meer accuraat inzicht te krijgen in het spectrum en de penetrantie van de ziekte.
3. De neuroendocriene tumor van de alveesklier kan worden gezien als een nieuwe component van het *SDH*-gerelateerde tumorspectrum. Dit kan potentieel van invloed zijn op het surveillance protocol van patiënten met een *SDHD* mutatie, omdat op dit moment beeldvorming van de buik hier geen deel van uitmaakt.

4. Bij patiënten die een bilaterale resectie van een glomus caroticum tumor hebben ondergaan, is er sprake van baroreflex dysfunctie. Er is geen verschil in de slaap-gerelateerde hartfrequentie veranderingen tussen bCBR patiënten en controles. Dit suggereert dat de effecten van slaap op het hartritme met name worden gegenereerd door centrale, niet-baroreflex gemedieerde pathways.
5. Bij patiënten met maligne PCC/PGL kan, wat betreft tumorvolume, stabiele ziekte na <sup>131</sup>I-MIBG therapie worden bereikt in 52% van de patiënten en een partiële hormonale respons in 40%.
6. Met CVD chemotherapie kan, wat betreft tumorvolume, een partiële respons worden bereikt in 37% van de patiënten met maligne PCC/PGL. Een partiële hormonale respons kan worden bereikt in 40% van de patiënten.

## Referenties

1. Hensen EF, van Duinen N, Jansen JC, et al. High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands. *Clin Genet* 2012;81:284-288.
2. Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:274-281.
3. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004;292:943-951.
4. Hensen EF, Jordanova ES, van Minderhout IJ, et al. Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene* 2004;23:4076-4083.
5. Kunst HP, Rutten MH, de Monnik JP, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2011;17:247-254.
6. Hensen EF, Jansen JC, Siemers MD, et al. The Dutch founder mutation SDHD.D92Y shows a reduced penetrance for the development of paragangliomas in a large multigenerational family. *Eur J Hum Genet* 2010;18:62-66.
7. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:827-836.
8. van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, van de Kamp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294.
9. Schiavi F, Milne RL, Anda E, et al. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat* 2010;31:761-762.
10. Solis DC, Burnichon N, Timmers HJ, et al. Penetrance and clinical consequences of a gross SDHB deletion in a large family. *Clin Genet* 2009;75:354-363.
11. Hes FJ, Weiss MM, Woortman SA, et al. Low penetrance of a SDHB mutation in a large Dutch paraganglioma family. *BMC Med Genet* 2010;11:92.
12. Bayley JP, Grimbergen AE, van Bunderen PA, et al. The first Dutch SDHB founder deletion in paraganglioma-pheochromocytoma patients. *BMC Med Genet* 2009;10:34.
13. Srirangalingam U, Walker L, Khoo B, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. *Clin Endocrinol* 2008;69:587-596.
14. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 2010;31:41-51.
15. Papathomas TG, Oudijk L, Persu A, et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). *Mod Pathol* 2015; 28:807-821.
16. Gill AJ, Benn DE, Chou A, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010;41:805-14.

17. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:569-585.
18. Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, Douglas FL, Averbuch SD. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* 1985;7:118-24.



