

Vroegdetectie cruciaal bij oncologische patiënten met het zeldzame PTEN hamartoom tumorsyndroom

Early detection is crucial in oncological patients with the rare PTEN hamartoma tumor syndrome

dr. J.J.C. Verhoeff¹, dr. G. van Tienhoven², dr. H. Rijna³, dr. drs. P.W.G. van der Linden⁴, dr. C.J. Dommering⁵, dr. L. Moonen⁶ en drs. A. van den Brink⁷

Samenvatting

Het syndroom van Cowden (SC) wordt tegenwoordig geschaard onder het PTEN hamartoom tumorsyndroom (PHTS). PHTS is een autosomaal dominant overervend kankersyndroom dat in Nederland bij ongeveer 1:250.000 mensen voorkomt. PHTS wordt veroorzaakt door een mutatie in het tumorsuppressorgen *PTEN* en geeft onder andere een verhoogde kans op het ontwikkelen van kanker. Bij een 34-jarige patiënte werd een pT1cN2M0 invasief ductaal carcinoom van de linkermamma gevonden en werd de diagnose PHTS gesteld. Dit 'case report' beschrijft de behandeling van haar mammacarcinoom en bespreekt daarnaast de belangrijkste kenmerken van PHTS bij de patiënte en de raakvlakken met de antitankerbepaling. Een samenvatting van de nieuwe richtlijn 'PTEN hamartoom tumorsyndroom' is elders in dit tijdschrift gepubliceerd. De complete richtlijn is te vinden op de website www.richtlijndatabase.nl. (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:148-51)

Summary

PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) is a hereditary autosomal dominant cancer syndrome with an incidence of around 1:250.000 in the Netherlands. Patients with PHTS have a mutation in the tumor suppressor gene *PTEN*, leading to an increased risk of developing cancer. A 34 year-old patient developed a pT1cN2M0 infiltrating ductal carcinoma of the left breast. This case history describes the treatment for her cancer as well as the essentials of PHTS and its potential interference with anticancer treatment. A summary of the Dutch guidelines for PHTS is published alongside.

Inleiding

PTEN hamartoom tumorsyndroom (PHTS) is een autosomaal dominant overervend kankersyndroom, voorheen bekend onder de naam syndroom van Cowden. Het syndroom van Cowden werd voor het eerst beschreven in 1963 en werd genoemd naar de eerste patiënte

bij wie het werd beschreven: Rachel Cowden.¹ De geboorteprevalentie is in Nederland geschat op ongeveer 1:250.000, maar er zijn geen betrouwbare getallen.² Ongeveer 85% van de mensen die voldoen aan de criteria voor PHTS heeft een mutatie in het *PTEN*-gen ('*phosphatase and tensin homolog*'-gen). Patiënten

¹radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Medisch Spectrum Twente, voorheen aios radiotherapie, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, ²radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, ³chirurg, afdeling Chirurgie, Kennemer Gasthuis, ⁴internist, afdeling Interne Geneeskunde, Kennemer Gasthuis, ⁵klinisch geneticus, polikliniek Klinische Genetica, VU medisch centrum, ⁶radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, ⁷thoracaal chirurg, afdeling Hyperbare Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. G. van Tienhoven, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: g.vantienhoven@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chemotherapie, chirurgie, hyperbare zuurstoftherapie, hyperthermie, mammacarcinoom, PHTS, PTEN, radiotherapie, syndroom van Cowden

Keywords: breast cancer, chemotherapy, Cowden syndrome, hyperbaric oxygen therapy, hyperthermia, PHTS, PTEN, radiotherapy, surgery



Figuur 1. De patiënte in november 2012, status na neoadjuvante chemotherapie en gemodificeerde radicale mastectomie rechts en een salvage ablatio links. Verkleuring van de linker mammaregio door adjuvante radiotherapie tot 70 Gy in 2008.

met PHTS kunnen typerende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek hebben en hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van tumoren. Er zijn verschillende klinische syndromen bekend, die worden veroorzaakt door een mutatie in het *PTEN*-gen en nu gezamenlijk PHTS worden genoemd. Zie de samenvatting van de richtlijn door Kets et al. voor meer informatie. Deze patiëntencasus beschrijft een patiënte bij wie 5 jaar na de eerste manifestatie van haar mammacarcinoom een *PTEN*-mutatie werd vastgesteld.

Casus

Bij de patiënte werd in 2008 op 34-jarige leeftijd een pT1cN2M0 invasief ductaal carcinoom (ER+/PR-/HER2+) van de linkermamma gevonden. Zij was sinds zeer jonge leeftijd bekend met mastopathie. Een positieve schildwachtklier gaf aanleiding voor een okselklierdissectie (8/19 klieren positief). Na mammasparende chirurgie werd zij bestraald op de linkermamma en axilla tot 50 Gy met een geïntegreerde 'boost' (20 Gy) op het tumorexcisiegebied. Hierna volgde adjuvante chemotherapie, 4 kuren adriamycine/cyclofosfamide, 12 kuren paclitaxel en gedurende 1 jaar trastuzumab gevolgd door adjuvante hormoon-

therapie. In 2009 werd erfelijkheidsonderzoek verricht, waarbij geen mutatie werd aangetoond in het *BRCA1*- en *BRCA2*-gen.

Drie jaar later, in januari 2012, ontwikkelde de patiënte een recidief mammacarcinoom links, met halskliermetastasen (ER+/PR-). Tevens werd nu een mammacarcinoom rechts ontdekt met axillaire lymfekliermetastasen. De patiënte kreeg neoadjuvante chemotherapie, bestaande uit 3 kuren van 8 x wekelijks carboplatine/paclitaxel/trastuzumab, gevolgd door hormoontherapie, waardoor de tumoren en de metastases verkleinden bij klinisch onderzoek en bij PET-CT-scan. Vervolgens werd in oktober 2012 een gemodificeerde radicale mastectomie rechts uitgevoerd, alsmede een ablatio links met 'node picking' in de linkerhals.

Kort na de operatie, in november 2012, kreeg zij huiduitslag op de thoraxwand links, waarin door middel van een stansbiopt recidief maligniteit werd aangetoond (echter ER-/PR-/HER2+) (zie *Figuur 1*). Een PET-CT toonde geen aanwijzingen voor overige metastasen op afstand. Vervolgens werd het tumorrecidief op de linkerthoraxwand behandeld met herbestraling van 32 Gy in fracties van 4 Gy tweemaal per week, gecombineerd met eenmaal per week hyperthermie.³ Op de nooit eerder bestraalde gebieden, de thoraxwand rechts, periclaviculair beiderzijds en de hals links werd een dosis van 10 x 4 Gy gegeven (equivalent aan een gangbare postoperatieve dosis). De patiënte ontwikkelde een gering erytheem en er was sprake van tumorregressie tijdens de behandeling, leidend tot een complete klinische remissie van de linkerthoraxwand. Hierna werd pragmatisch gestart met gosereline en tamoxifen vanwege eventueel ook aanwezige ER+-klonen.

In maart 2013 werd in het recentelijk bestraalde rechtermastectomielitteken een gebied van 10 cm met lymfangitis cutis carcinomatosa aangetoond. De thoraxwand rechts werd behandeld met 8 x 4 Gy herbestraling, gecombineerd met wekelijks hyperthermie. De patiënte verdroeg de behandeling goed, al ontwikkelde zich een herpes zoster die adequaat werd behandeld.



Figuur 2. Bij lichamelijk onderzoek in 2013 werden vele huidkleurige papeltjes op het voorhoofd (2A), een kleine papel op de handpalm van de rechterhand met een delle (2B) en enkele papeltjes op de rand van de tong (2C) bemerkt.

In augustus 2013 was er sprake van progressie van huidmetastasen. Er werd gestart met chemotherapie; wekelijks vinorelbine met herceptin. Helaas trad er infectie op van de port-a-cath, de PA van de nettoyage van dit gebied in november 2013 toonde een chronische ontsteking met steeds verschillende bacteriën aan (*Enterobacter Cloacae*, *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Corynebacterium Striatum*, *Streptococcus Dysgalactiae*, *Raoultella Ornitholytica*), met uitgebreide necrose en verbindweefseling.

In september 2013 werd de patiënte opnieuw verwezen naar de buitenpolikliniek van de klinische genetica VUmc in het Kennemer Gasthuis. Bij lichamelijk onderzoek viel een macrocefalie op (60,5 cm, >2SD). Daarnaast waren er enkele discrete andere afwijkingen, waaronder vele huidkleurige papeltjes op het voorhoofd (zie *Figuur 2A*), een kleine papel op de handpalm met een delle (zie *Figuur 2B*) en enkele papeltjes op de rand van de tong (zie *Figuur 2C*). Vanwege de combinatie van de oncologische ziektegeschiedenis, macrocefalie en huidafwijkingen die zouden kunnen passen bij trichilemomen en keratose-pits en orale papillomen op de tong, werd aanvullend DNA-onderzoek naar PHTS ingezet. Er werd vervolgens een mutatie aangetoond in het *PTEN*-gen, c.697C>T (p.Arg233*).

Ondanks medicinale behandeling persisteerde de wondinfectie. In maart 2014 werd opnieuw besloten tot een chirurgische nettoyage. De wond sloot niet meer, waarna de patiënte werd verwezen voor hyperbare zuurstoftherapie, 20 tot 40 sessies, vijfmaal per week (zie *Figuur 3*). Vanwege paniekaanvallen werd deze behandeling al na 4 sessies afgebroken. Verdere oncologische behandelingen zijn in overleg met de patiënte gestaakt. In oktober 2014 ging de patiënte verder achteruit. Ze kreeg een longembolie en is in november 2014 thuis overleden.

Beschouwing

De behandeling van PHTS is symptomatisch. Vroege detectie van carcinomen is daarom zeer belangrijk. De consensus aanbeveling in de richtlijn is elders in dit tijdschrift samengevat (Kets et al.).

Bij onze patiënte werd de *PTEN*-mutatie pas vastgesteld na het optreden van het recidief mammacarcinoom en een hernieuwde verwijzing naar de klinisch geneticus. Sinds 2012 wordt van alle vrouwen met mammacarcinoom als standaard onderdeel van het erfelijkheidsonderzoek de hoofdomtrek gemeten en de huid, orale slijmvliezen en handen en voeten onderzocht op kenmerken van het PHTS. Deze toevoe-



Figuur 3. De patiënte na chirurgie, chemotherapie en herhaalde radiotherapie gecombineerd met hyperthermie in verband met recidiverend mammacarcinoom, van dorsaal (3A) en ventraal (3B). De wond van de port-a-cath heelde niet spontaan, waarvoor hyperbare zuurstoftherapie geïndiceerd was in 2014.

ging aan het erfelijkheidsonderzoek leidde bij deze patiënte tot de verdenking op PHTS. Als de diagnose PHTS eerder bekend was geweest zou, naast de gebruikelijke controles na mammacarcinoom, jaarlijkse MRI zijn geadviseerd en was een recidief mogelijk eerder ontdekt, waardoor de behandeling misschien effectiever was geweest en minder bijwerkingen had gegeven.

Bestraling en chemotherapie kunnen aanleiding geven tot verlies van heterozygositeit (LOH) van *PTEN* in lichaamscellen met nog slechts 1 gemuteerd *PTEN*-allel, leidend tot uitschakeling van *PTEN* en het wegvallen van tumorsuppressie door *PTEN*.⁴⁻⁸ Compleet verlies van *PTEN* door chemotherapie of bestraling is beschreven bij verschillende kankersoorten, met verhoogde chemo- en radioresistentie tot gevolg.⁴⁻⁸

De patiënte uit de casus is noodzakelijkerwijs herhaaldelijk bestraald op de thoraxwand tot een hoge totaaldosis en heeft meerdere lijnen chemotherapie ondergaan. Het is theoretisch mogelijk dat de radio- en chemotherapie extra aanleiding hebben gegeven tot het ontstaan van hamartomen en tumoren in dit gebied.^{8,9} Mogelijkerwijs was dus geen sprake van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het PTEN hamartoom tumorsyndroom (PHTS) is een autosomaal dominant overervend kankersyndroom dat in Nederland bij ongeveer 1:250.000 personen voorkomt. Het syndroom van Cowden wordt onder deze diagnose geschaard.
2. Dermatologische afwijkingen en macrocefalie kunnen wijzen in de richting van PHTS. Er zijn criteria vastgesteld om de kans op een onderliggende *PTEN*-mutatie goed in te schatten.
3. Een *PTEN*-mutatie geeft aanleiding tot een sterk verhoogd risico op met name borstkanker, schildklierkanker, endometriumkanker, niercelcarcinoom en colorectaal carcinoom. Aan mutatie dragers wordt een op de persoon en leeftijd toegespitste intensieve screening geadviseerd.

recidieftumoren, maar van seriële primaire mammatumoren door verlies van heterozygositeit van PTEN. Gezien het korte tijdsinterval tussen de verschillende kankerepisodes, lijkt dit mechanisme bij deze patiënte echter onwaarschijnlijk. Tevens was er toen geen in opzet curatief alternatief dan deze behandeling met de bijwerkingen die daarbij te verwachten waren. Aangezien PTEN ook de mTOR-sigtaaltransductieroute reguleert, zou tegenwoordig theoretisch een mTOR-remmer (zoals everolimus) met exemestaan een alternatieve behandeling kunnen zijn geweest.^{10,11}

Patiënten met PHTS dienen zo vroeg mogelijk te worden gediagnosticeerd, zodat adequate controles kunnen worden gestart (zie het schema in het artikel van Kets et al.), bij voorkeur bij een gespecialiseerde polikliniek familiale tumoren. Daarnaast is presymptomatisch DNA-onderzoek voor familieleden van belang, zodat ook voor hen controles kunnen worden gestart bij mutatie dragerschap. Tot slot kan mutatie dragerschap ook invloed hebben op de kinderwens en kan de mogelijkheid van preimplantatie genetische diagnostiek of prenatale diagnostiek met patiënten worden besproken.¹²

Conclusie

Het PHTS is een autosomaal dominant overervend kankersyndroom dat aanleiding kan geven tot tumoren in met name mamma, schildklier, endometrium, nier, colon en rectum, naast macrocefalie en typerende huidafwijkingen. Vroege diagnose van PHTS is belangrijk, omdat vroege opsporing van maligniteiten de prognose positief beïnvloedt, zowel voor patiënten zelf als hun familieleden. Borstkanker heeft de hoogste frequentie; 25-50% van de patiëntes krijgt dit. Daarom is het belangrijk om jaarlijks screenend onderzoek te verrichten volgens de richtlijn.

Referenties

1. Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136-42.
2. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 1999;7(3):267-73.
3. Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *Int J Hyperthermia* 2010;26(7):612-7.
4. Oki E, Baba H, Tokunaga E, et al. Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;117(3):376-80.
5. Zhou M, Gu L, Findley HW, et al. PTEN reverses MDM2-mediated chemotherapy resistance by interacting with p53 in acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res* 2003;63(19):6357-62.
6. Huang H, Chevillat JC, Pan Y, et al. PTEN induces chemosensitivity in PTEN-mutated prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression. *J Biol Chem* 2001;276(42):38830-6.
7. Kim EJ, Jeong JH, Bae S, et al. mTOR inhibitors radiosensitize PTEN-deficient non-small-cell lung cancer cells harboring an EGFR activating mutation by inducing autophagy. *J Cell Biochem* 2013;114(6):1248-56.
8. Kamat N, Khidhir MA, Hussain S, et al. Chemotherapy induced microsatellite instability and loss of heterozygosity in chromosomes 2, 5, 10, and 17 in solid tumor patients. *Cancer Cell Int* 2014;14(1):118.
9. Happle R, Starink TM. Radiation-induced cutaneous hamartoma in a patient with Cowden syndrome. Clinical evidence for heterozygosity. *Hautarzt* 2002;53(1):47-9.
10. Squarize CH, Castilho RM, Gutkind JS. Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. *Cancer Res* 2008;68(17):7066-72.
11. Hortobagyi GN. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia* 2015;17(3):279-288.
12. Oncolinerichtlijnen database. http://richtlijnen database.nl/richtlijn/pten_-_in_ontwikkeling/pten_in_ontwikkeling.html.

Ontvangen 6 november 2014, geaccepteerd 24 april 2015.