

# De richtlijn PTEN hamartoom tumorsyndroom

## Guideline PTEN hamartoma tumor syndrome

dr. C.M. Kets<sup>1</sup>, S.W. ten Broeke, MSc<sup>2</sup>, dr. P. Bult<sup>3</sup>, B.A.H. Caanen<sup>4</sup>, prof. dr. N. Hoogerbrugge<sup>5</sup>, dr. J.A. de Hullu<sup>6</sup>, prof. dr. T.P. Links<sup>7</sup>, J. van der Meijden<sup>8</sup>, drs. S. Pouwels<sup>9</sup>, drs. J.H. Schieving<sup>10</sup>, prof. dr. H.F.A. Vasen<sup>11</sup>, dr. M.J. Velthuis<sup>12</sup> en dr. H.M. Zonderland<sup>13</sup>

### Samenvatting

Onlangs is de nieuwe multidisciplinaire consensus-based richtlijn PTEN hamartoom tumorsyndroom (PHTS) verschenen. In dit artikel worden de belangrijkste aanbevelingen over de herkenning, diagnostiek, surveillance, behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS besproken.

(*Ned Tijdschr Oncol 2015;12:160-3*)

### Summary

Recently, the new consensus-based guideline PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) has been published. In this article, the main recommendations with respect to the detection, diagnostics, surveillance, treatment and care of patients with PHTS are discussed.

### Inleiding

De aandoening PTEN hamartoom tumorsyndroom (PHTS) kan op 2 manieren worden gediagnosticeerd: door het aantonen van een pathogene mutatie in het *PTEN*-gen of op basis van klinische kenmerken. Er zijn verschillende namen in gebruik voor PHTS, onder andere Cowden-syndroom en Bannayan Riley Ruvallcaba-syndroom, maar vaak wordt met deze termen slechts een deel van het brede spectrum aan klinische kenmerken bedoeld, terwijl het om 1 syndroom gaat. In Nederland zijn ongeveer 130 families met PHTS bekend waarin ongeveer 210 *PTEN*-mutatiedragers. Door deze geringe aantallen zijn er weinig zorgverleners die met enige regelmaat patiënten met PHTS op de polikliniek zien. Hierbij speelt mee dat patiënten met PHTS voornamelijk in de universitaire medische centra worden behandeld. Omdat zorgverleners buiten deze centra een cruciale rol kunnen spelen bij herkenning en verwijzing, bestaat er echter een duidelijke behoefte om

de kennis ook breder te verspreiden. De nieuwe landelijke, multidisciplinaire richtlijn 'PTEN Hamartoom Tumorsyndroom' beschrijft wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met PHTS of verdenking op PHTS. De richtlijn is dus niet alleen bestemd voor de zorgverleners die betrokken zijn bij het volledige zorgtraject, maar ook voor de zorgverleners, die kunnen bijdragen aan herkenning en verwijzing. Voorafgaand aan de richtlijnontwikkeling zijn door middel van een enquête bij zorgverleners en patiënten de belangrijkste knelpunten geïnventariseerd. Op basis van deze knelpunten zijn de uitgangsvragen gedefinieerd. Omdat bij de zeldzame aandoening PHTS de wetenschappelijke bewijsvoering beperkt is, is de richtlijn ontwikkeld volgens de consensus-based methodiek.

### Herkenning en diagnostiek

De richtlijn beschrijft de klinische kenmerken op basis waarvan de diagnose PHTS wordt gesteld. De criteria

<sup>1</sup>klinisch geneticus, Radboudumc, voorzitter, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>3</sup>patholoog, Radboudumc, <sup>4</sup>genetisch consulent, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, <sup>5</sup>internist, Radboudumc, <sup>6</sup>gynaecologisch oncoloog, Radboudumc, <sup>7</sup>internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>8</sup>vertegenwoordiger Leven met Kankerbeweging, <sup>9</sup>arts-assistent Heelkunde, Catharina Ziekenhuis en patiëntvertegenwoordiger, <sup>10</sup>(kinder)neuroloog, Radboudumc, <sup>11</sup>hoogleraar erfelijke tumoren, Leids Universitair Medisch Centrum, medisch directeur Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET), <sup>12</sup>procesbegeleider, Integraal Kankercentrum Nederland, <sup>13</sup>radioloog, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. C.M. Kets, klinisch geneticus, Radboudumc, sectie Klinische Genetica, huispost 836, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 365 36 78, e-mailadres: marleen.kets@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: SKMS-projectnummer 24211798 (aanvraag geïnitieerd vanuit de VKGN).

**Trefwoorden:** begeleiding, diagnostiek, organisatie van zorg, PTEN hamartoom tumorsyndroom, surveillance

**Keywords:** diagnostics, organization of care, PTEN hamartoma tumor syndrome, surveillance

**Tabel 1.** Diagnostische criteria PHTS.

'Major' criteria	'Minor' criteria
<input type="checkbox"/> Mammacarcinoom <input type="checkbox"/> Endometriumcarcinoom <input type="checkbox"/> Schildklier carcinoom (folliculair)  <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, geen hyperplastische poliepen, $\geq 3$ ) <input type="checkbox"/> Lhermitte-Duclos <input type="checkbox"/> Macrocefalie ( $>97^{\text{ste}}$ percentiel) (in Nederland bij vrouwen $>58,5$ cm en mannen $>61,5$ cm)  <input type="checkbox"/> Maculaire pigmentatie van de glans penis  <input type="checkbox"/> Multipele mucocutane afwijkingen (zoals multipele trichilemmomen $\geq 3$ , minstens 1 met biopt bewezen, acrale keratosen ( $\geq 3$ palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels) of mucocutane neurinomen ( $\geq 3$ ), orale papillomen (tong en gingiva), multipele ( $\geq 3$ ) OF met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld)	<input type="checkbox"/> Een aan autisme verwante stoornis <input type="checkbox"/> Coloncarcinoom <input type="checkbox"/> Glycogene acanthose van de slokdarm <input type="checkbox"/> Lipomen $\geq 3$ <input type="checkbox"/> Mentale retardatie, IQ $\leq 75$ <input type="checkbox"/> Niercelcarcinoom <input type="checkbox"/> Testiculaire lipomatose <input type="checkbox"/> Schildklier carcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair) <input type="checkbox"/> Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma) <input type="checkbox"/> Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracranieële veneuze anomalieën) <input type="checkbox"/> Benigne mammopathologie bestaande uit multipele ('ontelbare') en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen

zijn grotendeels gebaseerd op het systematische overzichtsartikel van Pilarski et al. en staan beschreven in Tabel 1.<sup>1</sup>

De klinische diagnose PHTS wordt gesteld bij aanwezigheid van:

- drie 'major' criteria, waaronder in elk geval één van de volgende drie: macrocefalie, Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen;
- twee 'major' criteria en drie 'minor' criteria.

In Tabel 2 zijn de criteria voor verwijzing van een patiënt met verdenking op PHTS naar een klinisch genetisch spreekuur beschreven. Indien aan deze criteria wordt voldaan, is dit na verwijzing tevens reden voor DNA-onderzoek van het *PTEN*-gen.<sup>1,2</sup>

### Surveillance

In vergelijking met de algemene populatie komen het mammacarcinoom, schildklier carcinoom, endometriumcarcinoom en gastro-intestinale hamartomen zo frequent voor bij PHTS, dat patiënten hiervoor surveillance krijgen aangeboden. Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft de richtlijnwerkgroep per orgaan de frequentie van het voorkomen van maligniteiten en de doelmatigheid van de surveillance in overweging genomen.

**Tabel 2.** Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek *PTEN*.

#### Volwassenen

- Familiair vastgestelde *PTEN*-mutatie
- $\geq 2$  'major' criteria, waaronder in elk geval macrocefalie
- $\geq 3$  'major' criteria ongeacht welke
- 1 'major' en  $\geq 3$  'minor' criteria
- $\geq 4$  'minor' criteria
- Lhermitte-Duclos
- $\geq 2$  bewezen trichilemmomen
- Autisme en macrocefalie
- Extreme macrocefalie (man  $>63$  cm, vrouw  $>60$  cm)
- Glycogene acanthose van de slokdarm
- Gastro-intestinale hamartomen of gastro-intestinale ganglioneuromen
- Schildklier carcinoom  $<20$  jaar
- Endometriumcarcinoom  $<30$  jaar


































































#### Kinderen





- Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen:
  - o autisme of ontwikkelingsachterstand
  - o verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis
  - o vasculaire anomalieën
  - o gastro-intestinale poliepen
  - o kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

## roadmap surveillance PHTS

diagnose of verdenking PHTS > klinisch geneticus > <18 jaar: controle kinderafdeling UMC \*  
>18 jaar: controles polikliniek familiale/erfelijke tumoren UMC \*

vanaf diagnose

tot 18 jaar		controle kinderafdeling UMC 1x per jaar	 	fysiotherapie, logopedie ergotherapie optioneel	
		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie en/of echo	  		
18 t/m 24 jaar		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie + TSH bepaling; 1x per 1-2 jaar echo	   		A
25 t/m 29 jaar		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie + TSH bepaling; 1x per 1-2 jaar echo	   		A
		surveillance borsten 1x per jaar	  		B
30 t/m 39 jaar		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie + TSH bepaling; 1x per 1-2 jaar echo	   		A
		surveillance borsten 1x per jaar	   		B
		surveillance baarmoeder optioneel	  		
40 jaar t/m 59 jaar		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie + TSH bepaling; 1x per 1-2 jaar echo	   		
		surveillance borsten 1x per jaar	   		B
		surveillance baarmoeder optioneel	  		
60 jaar t/m 74 jaar		surveillance darmen 1x per 5 jaar	 		
		surveillance schildklier 1x per jaar palpatie + TSH bepaling; 1x per 1-2 jaar echo	   		
		surveillance borsten optioneel	  		
		surveillance darmen 1x per 5 jaar	 		
75 jaar en ouder		beëindigen van surveillance bespreken en in gang zetten			

-  lichamelijk onderzoek
-  bloedafname
-  echografie
-  MRI

-  mammografie
-  biopt
-  colonoscopie
-  op indicatie begeleiding door psychosociaal medewerker. Aandacht voor verschijnselen die bij PHTS kunnen horen (o.a. neurologie/huid)

A: bij kinderwens informatie Prenatale Diagnostiek, Pré-implantatie Genetische Diagnostiek

B: bespreken van de mogelijkheid van preventieve verwijdering van de borsten

\* bij voorkeur expertise centrum

Figuur 1. 'Roadmap surveillance PHTS'.

Tot 18 jaar geldt:

- Vanaf het moment van diagnose jaarlijks lichamenlijk onderzoek en/of echografisch onderzoek van de schildklier.
- Vervolgen van de (mentale) ontwikkeling.

Voor mannen en vrouwen geldt:

- $\geq 18$ -jarige leeftijd: jaarlijks palpatie van de schildklier. Eenmaal per 1-2 jaar echografie van de schildklier voor beoordeling van schildkliernoduli (aspect en groei) en jaarlijks bepalen van het serum-TSH-gehalte.
- Vanaf 40-jarige leeftijd eenmaal per 5 jaar darmonderzoek, of afhankelijk van de bevindingen frequenter.

Voor vrouwen geldt:

- Vanaf 25-60 jaar jaarlijks lichamenlijk onderzoek en MRI van de mammae.
- Vanaf 30-75 jaar jaarlijks mammografie. Afhankelijk van de beoordeelbaarheid van het mammogram kan bij 60-75-jarige patiënten eventueel worden volstaan met eenmaal per 2 jaar een mammografie in het ziekenhuis waar de patiënte onder behandeling is, of via het bevolkingsonderzoek.
- Vanaf 30-jarige leeftijd optioneel surveillance van het endometrium. Als men kiest voor surveillance, dan verdient transvaginale echografie en endometriumbiopsie (pipelle) de voorkeur.

## Behandeling

De behandelingen van de met PHTS samenhangende aandoeningen verschillen niet van die van de algemene populatie.

## Begeleiding

In de richtlijn wordt geadviseerd om zowel kinderen als volwassenen met PHTS duidelijke uitleg te geven over PHTS en deze uitleg af te stemmen op de behoefte van de patiënt. Op basis van deze informatie kan de patiënt samen met de behandelaar aangeven welk zorgtraject passend is. Aandacht voor emotionele aspecten dient standaard onderdeel te zijn van ieder medisch en/of verpleegkundig consult.

Het advies is de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogd risico op kanker bestaat, maar dat er nog geen betrouwbare getallen beschikbaar zijn over de exacte risico's op kanker en Lhermitte-Duclos. De cumulatieve 'lifetime' risicogetallen die uit de cohortstudies komen overschatten waarschijnlijk het daadwerkelijke risico.<sup>3-5</sup> Er wordt geadviseerd de patiënt ook te informeren over de verhoogde risico's op benigne afwijkingen.

Bij de mondelinge informatieverstrekking wordt geadviseerd informatie ook op schrift, via een website of via sociale media beschikbaar te stellen en de informatie over de verschijnselen bij PHTS in de loop der tijd te herhalen.

## Organisatie van zorg

De richtlijnwerkgroep is van mening dat na het stellen van de diagnose de behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS in een daartoe gespecialiseerd universitair medisch centrum zou moeten plaatsvinden, bij voorkeur gecoördineerd door een casemanager. In overleg met het universitair medisch centrum kunnen onderdelen van de zorg in een naburig ziekenhuis plaatsvinden. Om een goed overzicht te houden over de benodigde zorg is de 'Roadmap Surveillance PHTS' ontwikkeld (zie *Figuur 1*).

## Conclusie

De multidisciplinaire richtlijn 'PTEN Hamartoom Tumorsyndroom' leidt tot een overzichtelijk en onderbouwd beleid voor herkenning, diagnostiek, surveillance, behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS. Zij beoogt daarmee een verbetering van de kwaliteit van zorg te leveren.

## Referenties

1. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(21):1607-16.
2. Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011;88(1):42-56.
3. Tan, MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin cancer Res* 2012;18:400-7.
4. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. French Cowden Disease Network. *J Med Genet* 2013;50(4):255-63.
5. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer* 2014;13(1):57-63.

## Bron

Richtlijn PTEN Hamartoom Tumorsyndroom: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

Ontvangen 25 maart 2015, geaccepteerd 24 april 2015.