

Hoog kankerrisico en verhoogde mortaliteit bij patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers

High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome

M.G.F. van Lier, A. Wagner, S.E. Korsse, C.W.N. Looman, E.J. Kuipers, E.M.H. Mathus-Vliegen en M.E. van Leerdam

Samenvatting

Het peutz-jeghers-syndroom (PJS) is een zeldzaam autosomaal dominant overervend syndroom, geassocieerd met een verhoogd kankerrisico. Omdat wisselende kankerrisico's zijn gerapporteerd en gegevens over mortaliteit ontbreken, hebben wij een literatuurstudie verricht en het kankerrisico en de mortaliteit onderzocht in een groot cohort van 133 Nederlandse PJS-patiënten. De literatuurstudie toonde gerapporteerde cumulatieve kankerrisico's variërend van 37 tot 93% en relatieve kankerrisico's van 9,9 tot 18 maal verhoogd in vergelijking met de algemene bevolking. In de cohortstudie werden 133 PJS-patiënten geïncludeerd (48% mannen) uit 54 families (5.004 persoonsjaren follow-up). Bij 42 van deze 133 patiënten werden in totaal 49 maligniteiten gediagnosticeerd, waaronder 25 tumoren in het maag-darmkanaal, op een mediane leeftijd van 42 ('range' 15-76) jaar bij de eerste tumor. Het cumulatieve kankerrisico was 20% op de leeftijd van 40 jaar, oplopend naar 76% het 70^e jaar. Cumulatieve risico's waren hoger voor vrouwen dan voor mannen ($p=0,005$). Het relatieve kankerrisico bij PJS-patiënten

bleek duidelijk verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (hazardratio (HR) 8,96; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 6,46-12,42), met een hoger relatief kankerrisico voor vrouwen (HR 20,4; 95%-BI 13,4-31,0) dan voor mannen met het syndroom (HR 4,76; 95%-BI 2,82-8,04). Tweeënveertig patiënten overleden op een mediane leeftijd van 45 jaar, waarvan 28 aan de gevolgen van kanker (67%). De mortaliteit bleek duidelijk verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (HR 3,50; 95%-BI 2,57-4,75). Concluderend hebben PJS-patiënten al op jonge leeftijd een fors verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker, leidend tot een verhoogde mortaliteit ten opzichte van de algemene bevolking. Deze resultaten rechtvaardigen surveillance om kanker in een vroeg stadium op te sporen om zo de overleving te verbeteren. Op basis van de gevonden resultaten is een surveillanceadvies geformuleerd voor Nederlandse PJS-patiënten. Het effect van een dergelijk surveillanceadvies zal in de toekomst moeten worden geëvalueerd.

(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:200-10)

Auteurs: mw. dr. M.G.F. van Lier, MDL-arts i.o., afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, mw. dr. A. Wagner, klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, mw. drs. S.E. Korsse, arts onderzoeker, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, dhr. ir. C.W.N. Looman, statisticus, afdeling Epidemiologie, Erasmus MC, dhr. prof. dr. E.J. Kuipers, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten en Interne Geneeskunde, Erasmus MC, mw. prof. dr. E.M.H. Mathus-Vliegen, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. M.E. van Leerdam, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.G.F. van Lier, MDL-arts i.o., afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: m.g.f.vanlier@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: kanker, mortaliteit, peutz-jeghers-syndroom, risico

Key words: cancer, mortality, Peutz-Jeghers syndrome, risk

Summary

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant inherited disorder associated with an increased cancer risk. As wide ranges in cancer risk estimates have been reported and data on cancer-related mortality are lacking, we reviewed literature and assessed cancer risks and mortality in a large cohort of 133 Dutch PJS patients. The literature review revealed lifetime cumulative overall cancer risks between 37 and 93% with relative risks ranging from 9.9 to 18 in comparison with the general population. In the cohort study we included 133 PJS patients (48% males) from 54 families, contributing 5,004 person-years of follow-up. Forty-nine cancers were diagnosed in 42 patients (32%), including 25 gastrointestinal (GI) cancers. The median age at first cancer diagnosis was 45 (range 15-76) years. The cumulative cancer risk was 20% at age 40 increasing to 76% at age 70. Cumulative cancer risks

were higher for females than for males ($p=0.005$). The relative cancer risk was higher in PJS patients than in the general population (hazard ratio (HR) 8.96; 95% confidence interval (CI) 6.46-12.42), and higher among female (HR 20.4; 95% CI 13.4-31.0) than among male patients (HR 4.76; 95% CI 2.82-8.04). Forty-two patients had died at a median age of 45 years, including 28 cancer-related deaths (67%). Mortality was increased in our cohort compared to the general population (HR 3.50; 95% CI 2.57-4.75). In conclusion, PJS patients carry high cancer risks, leading to increased mortality. The malignancies occur particularly in the GI tract and develop at young age. These results justify surveillance in order to detect malignancies in an early phase to improve outcome. Based on our results a surveillance recommendation has been formulated for Dutch PJS patients. The effect of surveillance should be evaluated in the near future.

Inleiding

Het peutz-jeghers-syndroom (PJS) is een zeldzame autosomaal dominant overervende aandoening, voor het eerst beschreven door de Nederlander Jan Peutz in 1921.¹ In Nederland zijn er inmiddels ruim 60 PJS-families bekend. Het syndroom wordt gekenmerkt door gastro-intestinale hamartomen en pigmentaties op huid en slijmvliezen. PJS wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het *STK11*-gen (ook bekend als *LKB1*-gen), een tumorsuppressorgen gelegen op chromosoom 19.² Hoewel het exacte mechanisme van carcinogenese nog moet worden opgehelderd, is PJS geassocieerd met een hoog risico op het ontwikkelen van zowel gastro-intestinale als extra-gastro-intestinale maligniteiten.³ Vanwege dit verhoogde kankerrisico bestaan er al langere tijd zowel in Nederland als daarbuiten surveillanceadviezen voor PJS-patiënten.

Omdat PJS een zeldzame aandoening is, zijn eerder alleen kleine cohortstudies naar het kankerrisico verricht en 3 grote internationale multicentrumstudies waarin heterogene groepen patiënten worden beschreven.⁴⁻¹⁴ Dit heeft geleid tot vrij grote verschillen in gerapporteerde kankerrisico's. Bovendien ontbreken gegevens over de mortaliteit geassocieerd met PJS. Het ontbreken van exacte gegevens over PJS-gerelateerde kankerrisico's en mortaliteit verhindert onder

andere het formuleren van optimale surveillance-richtlijnen. Daarom hebben we gerapporteerde kankerrisico's uit de literatuur geïnventariseerd. Daarnaast zijn in een groot cohort van Nederlandse PJS-patiënten de volgende met PJS geassocieerde risico's bepaald: 1) cumulatieve kankerrisico's, 2) relatieve kankerrisico's en 3) het risico op overlijden ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking.^{15,16} Mede op basis van de gevonden risico's is er in samenwerking met de Nederlandse peutz-jeghers-werkgroep een nieuw Nederlands surveillanceadvies voor PJS-patiënten geformuleerd (www.oncoline.nl).

Methoden

Literatuurstudie¹⁵

Door middel van een systematische zoekvraag op PubMed werd Engelstalige en Nederlandstalige literatuur over PJS tot februari 2009 opgezocht. Uit de geselecteerde artikelen werden relevante gegevens verzameld, waaronder PJS-diagnose, het aantal geïnccludeerde patiënten en families, leeftijd aan het einde van follow-up, geslacht, kankerdiagnose, leeftijd bij kankerdiagnose, relatieve en cumulatieve kankerrisico's, studieopzet en het land waar de studie was verricht. Gegevens werden waar mogelijk samengevoegd om kankerfrequentie, gemiddelde leeftijd bij kanker-

Tabel 1. Diagnostische criteria voor peutz-jeghers-syndroom (PJS) aanbevolen door de 'World Health Organization'.

- A) Een *positieve* familieanamnese voor PJS, en
1. een of meer histologisch bevestigde PJS-poliepen (hamartomen), of
 2. karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen
- B) Een *negatieve* familieanamnese voor PJS, en
1. drie of meer histologisch bevestigde PJS-poliepen, of
 2. een of meer histologisch bevestigde PJS-poliepen en karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen.

diagnose, cumulatieve en relatieve kankerrisico's te berekenen.

*Nederlandse cohortstudie*¹⁶

In 2 Nederlandse academische ziekenhuizen werden tussen 1995 en juli 2009 zonder voorselectie PJS-patiënten benaderd voor de studie. Patiënten werden na 'informed consent' geïnccludeerd wanneer zij aan de WHO-criteria voor PJS voldeden (zie *Tabel 1*) en/of drager waren van een pathogene *STK11*-kiembaanmutatie. Patiënten werden prospectief vervolgd tussen 1995 en juli 2009, en gegevens van voor 1995 werden retrospectief verzameld. Indien vermoedelijke PJS-patiënten voor 1995 reeds waren overleden, werd aan de nabestaanden toestemming gevraagd voor het opvragen van medische gegevens. Gegevens werden verkregen via anamnese en statusonderzoek, waaronder geboortedatum, geslacht, *STK11*-mutatiestatus, familieanamnese voor PJS, gegevens betreffende kankerdiagnose (zoals datum van diagnose, tumortype en -origine) en oorzaak van overlijden (kanker, invaginatie, anders). Indien kanker was gediagnosticeerd, werd tevens de manier van bevestiging (anamnestisch, medisch rapport, histologisch) en de manier van presentatie (surveillance of symptomatisch/anders) gedocumenteerd.

Gegevens werden geanalyseerd met SPSS 15.0 en R-2.6.0 software voor Windows. Cumulatieve kankerrisico's naar leeftijd werden berekend met de kaplan-meier-methode en het 'Cox proportional hazards model'. Cumulatieve kankerrisico's werden bepaald voor alle kankers ('overall' kankerrisico) en voor gastro-intestinale maligniteiten (colorectaal, dunne darm inclusief papil-, maag-, slokdarm-, pancreas- en galgangcarcinoom, en adenocarcinoom uit de tractus digestivus niet nader omschreven). Relatieve kanker-

risico's (ratio van het kankerrisico in het Nederlandse PJS-cohort ten opzichte van het kankerrisico in de algemene Nederlandse bevolking; hazardratio's (HR)) werden voor de periode 1960-2009 berekend door middel van Poisson's regressieanalyse. Hoewel PJS-patiënten vanaf de geboorte een verhoogd risico op kanker hebben, werden persoonsjaren 'at risk' berekend vanaf de leeftijd van 5 jaar tot de datum van kankerdiagnose, datum van overlijden of datum van sluiten van follow-up, omdat voor het vijfde levensjaar de diagnose PJS moeilijk kan zijn. Om te corrigeren voor eventuele verschillen naar geslacht, leeftijd en kalenderperiode, werden persoonsjaren 'at risk' berekend naar geslacht, vijfjaarsleeftijdscategorieën en vijfjaarskalenderperioden. Kankerincidentiecijfers naar leeftijd, geslacht en kalenderperiode van de algemene bevolking werden verkregen via het Integraal Kanker Centrum Zuid. Deze gegevens zijn representatief voor de kankerincidentie in Nederland.¹⁷

De mortaliteit in het PJS-cohort (1880-2009) werd op een vergelijkbare manier als bovenbeschreven vergeleken met de mortaliteit in de algemene bevolking door middel van Poisson's regressieanalyse. Mortaliteitscijfers van de algemene Nederlandse bevolking werden verkregen uit de 'Human Mortality Database' (Universiteit van California, Berkeley, Verenigde Staten, en Max Planck Institute for Demographic Research, Duitsland).

Resultaten

*Literatuurstudie*¹⁵

De literatuurstudie leverde 1 meta-analyse en 20 cohortstudies op waarin PJS-geassocieerde kankerrisico's werden beschreven. In de cohortstudies werden in totaal 1.644 patiënten beschreven, waarvan 349 patiënten in totaal 384 maligniteiten ontwikkelden

Tabel 2. Literatuurstudie: gerapporteerde maligniteiten en leeftijd bij diagnose bij 1.644 patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers uit 20 cohortstudies.^{3-14,18,27,54-60}

Origine	Aantal	Mediane leeftijd in jaren
<i>Gastro-intestinaal</i>		
	198	42 (n=69)
colorectum	80	43 (n=23)
dunne darm	41	37 (n=18)
maag	35	40 (n=14)
oesofagus	3	33 (n=1)
pancreas	32	52 (n=12)
galwegen	7	32 (n=1)
<i>Extra-gastro-intestinaal</i>		
mamma	59	44 (n=23)
endometrium	10	43 (n=1)
ovarium	16	35 (n=8) (incl. 1 Sertolitumor op 6-jarige leeftijd)
cervix	14	36 (n=5)
testis	3	6 (n=1)
long	25	47 (n=8)
overig*	44	45 (n=9)
onbekend	15	50 (n=7)
Totaal	384	42 (n=131)

* Overig: multipel myeloom, leukemie, schildklier, prostaat, lever, galblaas, nier, bijnier, nasofaryngeaal, bot- en huidkanker.
N.B. - Hearle et al.'06¹³ en Lim et al.'04⁵⁶: gastro-oesofageale maligniteiten geclassificeerd als maagkanker.
 - Scott et al.'02¹⁰: darmkanker geclassificeerd als colorectaal carcinoom.
 - Utsunomiya et al.'75²⁷: kankersterfte in plaats van kankerincidentie.
 - Spigelman et al.'89⁶: bij ovariumcarcinomen is 1 adnextumor.

op een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (zie Tabel 2). De meest voorkomende maligniteit was colorectaal carcinoom (n=80), gevolgd door mammacarcinoom (n=59), dunnedarmcarcinoom (n=41), maagcarcinoom (n=35) en pancreascarcinoom (n=32). Tevens werden er 40 gynaecologische maligniteiten gerapporteerd, waaronder 16 ovariumcarcinomen. De gerapporteerde cumulatieve kankerrisico's varieerden van 37 tot 93% en de relatieve kankerrisico's van 9,9 tot 18 in vergelijking met de algemene bevolking.

Nederlandse cohortstudie¹⁶

In de cohortstudie werden 133 PJS-patiënten geïnclu-

deerd (64 mannen en 69 vrouwen) uit 54 verschillende families (zie Tabel 3), waaronder de oorspronkelijke PJS-familie beschreven door Jan Peutz.^{1,18} Deze patiënten droegen bij aan 5.004 persoonsjaren follow-up (1.400 persoonsjaren met prospectieve follow-up). Ten tijde van de sluitingsdatum van de studie waren 2 patiënten verloren in de follow-up (1%), 42 patiënten (32%) waren overleden op een mediane leeftijd van 45 jaar ('range' 3-76 jaar) en de mediane leeftijd van de overige 89 patiënten (67%) was 34 jaar ('range' 4-75 jaar). Geen van de probanden (eerst gediagnosticeerde PJS-patiënt in de familie) had kanker op het moment van inclusie.

Tabel 3. Karakteristieken van het Nederlandse peutz-jeghers-syndroom (PJS)-cohort.

n=133	
Geslacht	
- man	64 (48%)
- vrouw	69 (52%)
Leeftijd aan het einde van follow-up	
- mediane leeftijd ('range') patiënten in leven (n=89)	34 (4-75) jaar
- mediane leeftijd ('range') overleden patiënten (n=42)	45 (3-76) jaar
- patiënten 'lost to follow-up' (n=2)	niet van toepassing
Familieanamnese	
- familiair (positieve familieanamnese voor PJS)*	100 (75%)
- sporadisch (negatieve familieanamnese voor PJS)	23 (17%)
- familieanamnese onbekend	10 (8%)
DNA-mutatieanalyse verricht	
	80 (60%)
STK11-mutatiedrager	
	77/80 (96%)
Kanker	
	42 (32%)
* 2-24 PJS-patiënten per familie (mediaan 3, inclusief proband).	

Bij 42 van de 133 patiënten werden in totaal 49 maligniteiten gediagnosticeerd; 7 patiënten ontwikkelden 2 primaire tumoren. De mediane leeftijd ten tijde van de diagnose van de eerste tumor was 45 jaar ('range' 15-76 jaar). De mediane leeftijd bij de eerste gastro-intestinale maligniteit was 42 jaar ('range' 15-76 jaar). De 49 maligniteiten, waaronder 25 gastro-intestinale tumoren, worden naar origine en leeftijd weergegeven in *Tabel 4*, pagina 205. Er was geen verschil in kankerincidentie tussen probanden en familieleden ($p=0,46$). Negentien van de 42 patiënten bij wie kanker werd gediagnosticeerd, namen deel aan een surveillanceprogramma. Deze surveillance betrof veelal gastroduodenoscopieën, colonoscopieën en borstkankerscreening, waarbij er tussen patiënten aanzienlijke verschillen bestonden in aangeboden surveillanceonderzoeken. Bij 6 van de 42 patiënten (14%) werd de tumor tijdens surveillanceonderzoek ontdekt (inclusief 1 carcinoma in situ in het colon en 2 carcinomen in situ in de maag). Twaalf van de 19 patiënten onder surveillance ontwikkelden kanker

in een orgaan dat niet periodiek werd onderzocht (bijvoorbeeld longkanker) en 1 mannelijke PJS-patiënt, die regelmatig surveillance van zijn tractus digestivus onderging, ontwikkelde levermetastasen van een onbekende primaire tumor (adenocarcinoom). Het cumulatieve kankerrisico was $20\% \pm 5\%$ op de leeftijd van 40 jaar (voor gastro-intestinale kanker $12\% \pm 4\%$), $36\% \pm 6\%$ op 50-jarige leeftijd (gastro-intestinale kanker $21\% \pm 5\%$), $58\% \pm 7\%$ op 60-jarige leeftijd (gastro-intestinale kanker $35\% \pm 8\%$) en $76\% \pm 8\%$ op de leeftijd van 70 jaar (gastro-intestinale kanker $51\% \pm 10\%$) (zie *Figuur 1*, pagina 206). Het cumulatieve kankerrisico was hoger voor vrouwen dan voor mannen met PJS (HR 5,14; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,63-16,2; $p=0,005$). Univariate analyse (log-rank) liet geen verschil zien in cumulatief gastro-intestinaal kankerrisico tussen mannen en vrouwen ($p=0,85$). Ook was er geen significant verschil in cumulatief kankerrisico tussen patiënten met een positieve of negatieve familieanamnese voor PJS (HR 0,56; 95%-BI 0,17-1,85; $p=0,34$), noch

Tabel 4. Maligniteiten in het peutz-jeghers-syndroom (PJS)-cohort (n=49) naar origine en leeftijd.

Origine	Aantal	Leeftijd diagnose (in jaar)
colorectaal carcinoom	7	30, 37, 40, 43, 61, 64, 76
dunnedarmcarcinoom	6	15, 16, 41, 53, 54, 54
maagcarcinoom	4	26, 30, 49, 61
pancreascarcinoom	3	35, 45, 66
cholangiocarcinoom	2	57, 73
adenocarcinoom tractus digestivus niet nader gespecificeerd	3	31, 35, 36
mammacarcinoom	6	46, 49, 53, 55, 61, 61
cervixcarcinoom	3	35, 45, 72
ovariumcarcinoom	3	16, 30, 37
testiscarcinoom	1	33
longcarcinoom	4	45, 45, 48, 51
adenocarcinoom met onbekende primaire origine	2	52, 57
overig*	5	29, 30, 48, 51, 51

* overig omvat 2 melanomen, 1 liposarcoom, 1 B-cel-non-hodgkinlymfoom en 1 plaveiselcelcarcinoom van de neusholte. N.B. Voor meer gedetailleerde karakteristieken van de gediagnosticeerde maligniteiten verwijzen wij naar onze eerdere publicatie uit 2011 in Gut.¹⁶

tussen patiënten met of zonder aangetoonde *STK11*-mutatie (HR 1,01; 95%-BI 0,11-9,03; p=0,99).

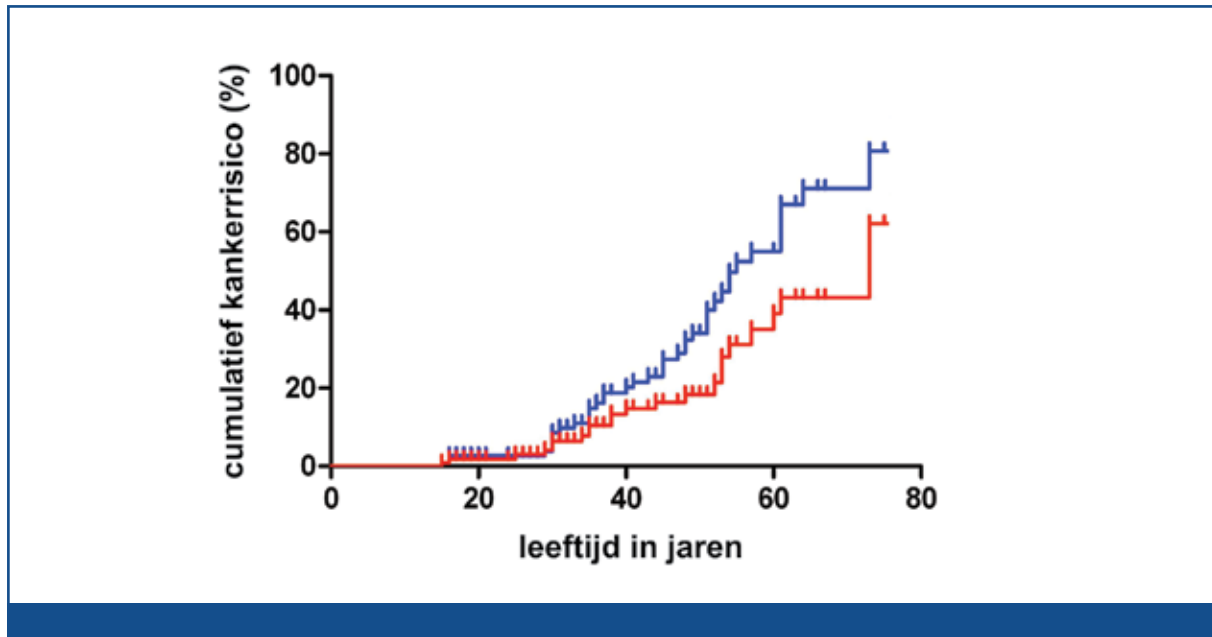
Het relatieve kankerrisico was significant hoger bij PJS-patiënten dan in de algemene bevolking (HR 8,96; 95%-BI 6,46-12,42; p<0,001), waarbij het risico hoger was (p<0,001) voor vrouwen (HR 20,4; 95%-BI 13,4-31,0) dan voor mannen met PJS (HR 4,76; 95%-BI 2,82-8,04).

De doodsoorzaak van de 42 overleden PJS-patiënten staat vermeld in *Tabel 5*, pagina 207. De meeste patiënten overleden aan de gevolgen van kanker (67%) of een invaginatie (19%). De mediane leeftijd bij overlijden was 45 jaar ('range' 3-76 jaar). De 7 jongst overleden patiënten stierven aan een acute invaginatie op leeftijden in de 'range' van 3 tot 20 jaar. Alle fatale invaginaties traden op voor 1970. De jongste patiënt die overleed aan de gevolgen van kanker was 30 jaar. Er was een duidelijke oversterfte van 250% in het PJS-cohort vergeleken met de algemene bevolking (HR 3,50; 95%-BI 2,57-4,75; p<0,001).

Deze oversterfte lijkt hoger bij vrouwen dan bij mannen met PJS (p=0,076).

Discussie

Zowel de literatuurstudie als de cohortstudie tonen dat PJS-patiënten al op jonge leeftijd een aanzienlijk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van kanker, met name in de tractus digestivus. Het cumulatieve kankerrisico is hoger voor vrouwen dan voor mannen met PJS en is onafhankelijk van de *STK11*-mutatiestatus en de familieanamnese. Dit hogere kankerrisico bij vrouwen kan worden verklaard door het eveneens verhoogde risico op gynaecologische maligniteiten en mammacarcinomen, aangezien de risico's op gastro-intestinale maligniteiten niet verschillen naar geslacht. In vergelijking met de algemene bevolking is niet alleen het kankerrisico, maar ook de mortaliteit bij PJS-patiënten duidelijk verhoogd. De verhoogde mortaliteit wordt voornamelijk ver-



Figuur 1. Cumulatief kankerrisico naar leeftijd. Blauwe lijn: cumulatief risico voor kanker ongeacht de locatie. Rode lijn: cumulatief risico voor gastro-intestinale maligniteiten. *Figuur nagemaakt met toestemming van de 'BMJ Publishing Group': Gut 2011;60:141-7.¹⁶*

oorzaakt door het verhoogde kankerrisico. Tevens was vóór 1970 invaginatie een belangrijke doodsoorzaak bij PJS-patiënten.

In deze studie beschrijven we een groot uniek cohort van Nederlandse PJS-patiënten met een aanzienlijke periode van prospectieve follow-up. Dit is de eerste studie waarin de mortaliteit en doodsoorzaak van PJS-patiënten worden beschreven. Toch kent deze studie ook een aantal beperkingen. Allereerst kan selectiebias hebben geleid tot een overschatting van kankerrisico's indien voornamelijk patiënten met ernstige fenotypen zijn geïncludeerd. Patiënten werden echter systematisch geïncludeerd, ongeacht medische voorgeschiedenis, en er bleek geen verschil in kankerincidentie tussen probanden en hun familie. Dit maakt selectiebias minder waarschijnlijk. Tevens ontbreken gedetailleerde gegevens over surveillance van onze patiënten, mede omdat lange tijd de Nederlandse surveillanceadviezen niet landelijk geïmplementeerd bleken. Surveillance kan tot een hogere kankerincidentie hebben geleid, aangezien 6 (12%) van de 49 gediagnosticeerde maligniteiten (waaronder 3 carcinoemen in situ) werden gedetecteerd tijdens surveillanceonderzoeken van asymptomatische patiënten. Een andere valkuil bij het berekenen van kankerrisico's bij PJS-patiënten is het fenomeen pseudo-invasie. Hierbij is sprake van pseudocarcinomeuze invasie van epitheel door de muscularis mucosae, histologisch

te verwarren met invasief carcinoom.¹⁹⁻²¹ Pseudo-invasie is beschreven bij ongeveer 10% van alle dunne-darmpoliepen en kan van een invasief carcinoom worden onderscheiden door het ontbreken van cellulaire atypie.²² Bij histologische revisie van een dunne-darmtumor hebben we in ons cohort 1 geval van pseudo-invasie gevonden, welke werd geëxcludeerd van verdere risicoanalyses.¹⁹ Van 2 andere dunne-darmcarcinomen was helaas geen weefsel beschikbaar voor revisie om pseudo-invasie uit te sluiten (zie Tabel 4).

Het exacte mechanisme van carcinogenese bij PJS is nog niet opgehelderd. Een belangrijke, nog onbeantwoorde vraag is of de carcinomen in het maag-darmkanaal ontstaan vanuit de hamartomen, vanuit normale mucosa of vanuit gelijktijdig bestaande adenomen.^{23,24} Indien de hamartomen pre-maligne zijn, zou vroegtijdige poliepectomie het kankerrisico kunnen verlagen. Hoewel in verschillende studies een hamartoma-adenoma-carcinoomsequentie is beschreven, pleiten andere feiten hier tegen.^{7,25,26} Zo neemt bijvoorbeeld het aantal poliepen af met de leeftijd, terwijl het kankerrisico toeneemt met de leeftijd, en correleert de locatie van de gastro-intestinale maligniteiten niet altijd met de locatie van de poliepen.^{3,24,27,28} Verder onderzoek moet uitwijzen of hamartomen daadwerkelijk pre-maligne zijn of niet. De kankerrisico's in onze studie zijn dusdanig hoog

Tabel 5. Mortaliteit in het Nederlandse peutz-jeghers-syndroom (PJS)-cohort: doodsoorzaak en het relatieve mortaliteitsrisico.

Doodsoorzaak (n=42)	
kanker	n=28 (67%)
invaginatie	n=8 (19%)
anders	n=3
onbekend	n=3
Relatief mortaliteitsrisico	
hazardratio (HR) (PJS versus algemene bevolking)	3,50 (95%-BI 2,57-4,75)
- HR ♂ PJS	2,81 (95%-BI 1,85-4,26)
- HR ♀ PJS	4,89 (95%-BI 3,12-7,66)

HR=Hazard ratio, 95% CI=95% betrouwbaarheidsinterval

dat zij de kankerrisico's benaderen die zijn geassocieerd met bijvoorbeeld *BRCA1/BRCA2*, een kankersyndroom waarvoor surveillance wordt geadviseerd.^{29,30} Surveillance van PJS-patiënten lijkt derhalve gerechtvaardigd. Op basis van onze resultaten en het verhoogde invaginatie-risico geassocieerd met PJS, hebben we in samenwerking met de Nederlandse peutz-jeghers-werkgroep een nieuw surveillanceadvies geformuleerd (zie *Tabel 6*).^{31,32} Dit advies is gebaseerd op 'expert opinion' en klinische ervaring, aangezien er nog geen gecontroleerde studies zijn gepubliceerd over de effectiviteit van surveillance van PJS.

In tegenstelling tot eerder internationaal gepubliceerde surveillancerichtlijnen, worden in ons surveillanceadvies nieuwe diagnostische (en therapeutische) technieken aanbevolen, zoals videocapsule endoscopie (VCE), MRI-enteroclyse en dubbelballonenteroscopie (DBE).³³⁻⁴² VCE en MRI lijken goede alternatieven voor de dunnedarmpassagefoto als het gaat om detectie van dunnedarmpoliepen, en DBE is bruikbaar en veilig voor endoscopische verwijdering van dunnedarmpoliepen.⁴³⁻⁴⁵ Een ander verschil tussen ons advies en bijvoorbeeld de richtlijn van Giardiello et al. uit 2006, is dat wij dunnedarmsurveillance al vanaf jonge leeftijd adviseren (vanaf het 10^e jaar met intervallen van 2-3 jaar), in plaats van een oriënterend onderzoek op het achtste jaar, gevolgd door 2-3-jaarlijkse surveillance vanaf het 18^e jaar.⁴² Dit doen we met het oog op het verhoogde invaginatie-risico geassocieerd met PJS.^{31,32} 'Benigne' complicaties van de

poliepen, zoals bloedingen of invaginaties, komen met name in de eerste 3 decaden van het leven veelvuldig voor, terwijl maligne complicaties van PJS pas daarna op de voorgrond treden.²⁷ Door het verwijderen van grote poliepen kunnen bloedingen en invaginaties worden voorkomen. Er is geen consensus over het beleid ten aanzien van dunnedarmpoliepen, maar in het algemeen wordt poliepectomie aanbevolen voor symptomatische poliepen en voor poliepen > 1-1,5 cm.^{39,42,46,47}

Screening van het pancreas lijkt veelbelovend, maar wordt in Nederland op dit moment alleen in studieverband verricht, aangezien er nog veel onbeantwoorde vragen zijn met betrekking tot pancreasscreening.⁴⁸⁻⁵⁰ Het is nog onduidelijk of vroege detectie van (precursor)laesies leidt tot een verbeterde uitkomst. Bovendien is het optimale beleid ten aanzien van laesies in het pancreas nog niet uitgekristalliseerd. Het effect van screening op mammacarcinoom bij personen met een hoog risico hierop is echter wel aangetoond. Omdat het borstkankerrisico bij PJS-patiënten het risico op mammacarcinoom bij vrouwen met *BRCA1/BRCA2*-mutaties benadert, adviseren wij dezelfde vorm van borstkankerscreening.⁵¹

Naast epitheliale ovariumcarcinomen ontwikkelen vrouwen met PJS ook vaak ovariële sex-cordtumoren.^{28,52} Deze neoplasieën worden in het algemeen als benigne beschouwd, maar kunnen onder andere tot infertiliteit leiden. Daarom is de gynaecologische surveillance er mede op gericht om deze tumoren

Tabel 6. Surveillanceadviezen voor Nederlandse patiënten met peutz-jeghers-syndroom.^{15,16}

Onderzoek*	Start leeftijd	Interval
anamnese, lichamelijk onderzoek (incl. palpatie testes), hemoglobinecontrole	10 jaar	1 jaar
video-capsule-endoscopie (VCE) en/of MRI-enteroclyse [‡]	10 jaar	2-3 jaar
gastroduodenoscopie	20 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
colonoscopie	25-30 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
MRI en endo-echografie pancreas	30 jaar	1 jaar (alleen in studieverband) ⁵⁰
MRI mammae mammografie en MRI	25 jaar 30 jaar	1 jaar 1 jaar [§]
cervixcytologie, transvaginale echografie (eventueel pipelle), CA-125	25-30 jaar	1 jaar

* Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen. ‡ Indien VCE poliepen toont is MRI-enteroclyse aan te bevelen om de exacte locatie en grootte van de poliepen te bepalen. Poliepen >1 cm in diameter zijn een indicatie voor dubbelballonenteroscopie (DBE) met poliepectomie. Gezien het herhalingsrisico op poliepen verdient laparoscopie de voorkeur boven laparotomie. Overweeg bij geïndiceerde laparoscopie/laparotomie een peroperatieve totale enteroscopie met zo nodig uitgebreide poliepectomie. § Mammografie en MRI halfjaarlijks om en om.

vroegtijdig te detecteren. Een verhoogd risico op testistumoren werd niet bevestigd in de literatuurstudie, noch in de cohortstudie. Toch adviseren we jaarlijks onderzoek van de testes op de kinderleeftijd aangezien Sertoli-celtumoren zijn beschreven bij PJS die tot pubertas praecox en gynaecomastie kunnen leiden.⁵³ Verder kunnen jaarlijks lichamelijk onderzoek en hemoglobinecontrole op de kinderleeftijd anemie aan het licht brengen, wat kan wijzen op gastro-intestinale hamartomen.

Conclusie

PJS-patiënten dragen een hoog risico op kanker, met name gelokaliseerd in de tractus digestivus. Bij vrouwelijke patiënten is daarnaast het risico op gynaecologische maligniteiten en mammacarcinoom aanzienlijk verhoogd. Het hoge kankerrisico in combinatie met het hoge risico op invaginaties, zorgen voor een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Hoewel de carcinogenese bij PJS nog moet worden opgehelderd en het effect van surveillance nog moet worden aangetoond, lijkt surveillance gerechtvaardigd. Daarom hebben we op basis van de gevonden risico's een surveillanceadvies opgesteld om carcinomen vroeg

te detecteren en (risicovolle/grote) hamartomen te verwijderen, met als doel de morbiditeit (en het invaginatie-risico) te verlagen en de levensverwachting te verlengen. Het effect van een dergelijk surveillanceprogramma op kanker- en invaginatie-incidentie, morbiditeit en overleving, alsook de kosteneffectiviteit moet in de toekomst in prospectieve studies worden aangetoond.

Referenties

1. Peutz JL. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvlies van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvlies. *Ned Maandschr Geneesk* 1921;10:134-46.
2. Hezel AF, Bardeesy N. LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene* 2008;27:6908-19.
3. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
4. Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, et al. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg* 1981;116:1182-4.
5. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-4.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Het peutz-jeghers-syndroom (PJS) wordt gekarakteriseerd door een verhoogd kankerrisico en een verhoogde mortaliteit.
- 2.** De maligniteiten geassocieerd met PJS zijn met name gelokaliseerd in de tractus digestivus. Bij vrouwen komen ook mammacarcinomen en gynaecologische maligniteiten vaker voor.
- 3.** De verhoogde mortaliteit wordt met name veroorzaakt door het verhoogde kankerrisico. Deze verhoogde risico's rechtvaardigen surveillance van PJS-patiënten.
- 4.** Op basis van de gevonden risico's en het reeds bekende verhoogde invaginatie-risico is een nationaal surveillanceadvies geformuleerd.
- 5.** Het effect van een dergelijk surveillanceadvies moet in de toekomst in prospectieve studies worden aangetoond.

6. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.

7. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993;72:2777-81.

8. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:896-9.

9. Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:35-8.

10. Scott RJ, Crooks R, Meldrum CJ, et al. Mutation analysis of the STK11/LKB1 gene and clinical characteristics of an Australian series of Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 2002;62:282-7.

11. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2004;41:327-33.

12. Lim W, Hearle N, Shah B, et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308-13.

13. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.

14. Mehenni H, Resta N, Park JG, et al. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006;55:984-90.

15. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-64.

16. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-7.

17. www.ikcnet.nl (bekeken op 22 juni 2012).

18. Westerman AM, Entius MM, De Baar E, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999;353:1211-5.

19. Westerman AM, Van Velthuysen ML, Bac DJ, et al. Malignancy in Peutz-Jeghers syndrome? The pitfall of pseudo-invasion. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:387-90.

20. Petersen VC, Sheehan AL, Bryan RL, et al. Misplacement of dysplastic epithelium in Peutz-Jeghers polyps: the ultimate diagnostic pitfall? *Am J Surg Pathol* 2000;24:34-9.

21. Jansen M, De Leng WW, Baas AF, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut* 2006;55:1-5.

22. Shepherd NA, Bussey HJ, Jass JR. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 1987;11:743-9.

23. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:953-7.

24. Dozois RR, Judd ES, Dahlin DC, et al. The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? *Arch Surg* 1969;98:509-17.

25. Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982;49:971-83.

26. Gruber SB, Entius MM, Petersen GM, et al. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res* 1998;58:5267-70.

27. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71-82.

28. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:735-50.

29. De Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Decrease in mortality

- in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006;130:665-71.
30. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
 31. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. STK11 status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2006;43:e41.
 32. Van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011;106:940-5.
 33. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997;34:1007-11.
 34. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1039-71.
 35. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
 36. The Johns Hopkins guide for patients and families: Peutz-Jeghers syndrome. Baltimore: Johns Hopkins University. 2001.
 37. McGrath DR, Spigelman AD. Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2001;1:121-5.
 38. Dunlop MG. British Society, Association of Coloproctology for Great Britain. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V21-7.
 39. Allen BA, Terdiman JP. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:237-58.
 40. Hinds R, Philp C, Hyer W, et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:219-20.
 41. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2135-44.
 42. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408-15.
 43. Caspari R, Von Falkenhausen M, Krautmacher C, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004;36:1054-9.
 44. Brown G, Fraser C, Schofield G, et al. Video capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy* 2006;38:385-90.
 45. Gao H, van Lier MG, Poley JW, et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010;71:768-73.
 46. Choi HS, Park YJ, Park JG. Peutz-Jeghers syndrome: a new understanding. *J Korean Med Sci* 1999;14:2-7.
 47. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604.
 48. Brentnall TA. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am* 2000;84:707-18.
 49. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-81.
 50. Poley JW, Kluij I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2175-81.
 51. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.
 52. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970;25:1107-21.
 53. Young S, Gooneratne S, Straus FH, et al. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995;19:50-8.
 54. Mehenni H, Resta N, Guanti G, et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:1924-33.
 55. Schumacher V, Vogel T, Leube B, et al. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005;42:428-35.
 56. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004;126:1788-94.
 57. Olschwang S, Boisson C, Thomas G. Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J Med Genet* 2001;38:356-60.
 58. Westerman AM, Entius MM, Van Velthuisen M, et al. Cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome (abstract). *Eur J Hepatogastroenterol* 1998;10:A42.
 59. Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the 'Harrisburg family' with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988;95:1535-40.
 60. Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer* 1982;50:2139-46.
 61. Van Wijk TW. Over het syndroom polyposis adenomatosa gastro-intestinalis generalisata heredofamiliaris gecombineerd met huid- en slijmvliespigmentaties of ziekte van Peutz. Thesis, Leiden, The Netherlands: 1950.
- Ontvangen 9 december 2011, geaccepteerd 13 maart 2012.*