

# PTEN Hamartoom Tumor Syndroom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 01-03-2015

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Vereniging Klinische  
Genetica Nederland

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<b>Epidemiologie en etiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>Herkenning en diagnostiek</b> .....	<b>4</b>
<b>Pathologie</b> .....	<b>11</b>
<b>Risico's op kanker</b> .....	<b>14</b>
<b>Risico op benigne neoplasieën: algemeen</b> .....	<b>22</b>
Risico op benigne mamma-afwijkingen.....	23
Risico op benigne schildklierafwijkingen.....	24
Risico op benigne gastro-intestinale afwijkingen.....	25
Risico op benigne urogenitale afwijkingen.....	27
Risico op benigne huidafwijkingen.....	28
<b>Risico op Lhermitte duclos disease (LDD)</b> .....	<b>30</b>
<b>Surveillance: algemeen</b> .....	<b>32</b>
Surveillance mamma.....	33
Surveillance schildklier.....	34
Surveillance colon.....	36
Surveillance endometrium.....	37
Surveillance nieren.....	38
Surveillance huid.....	39
Surveillance ontwikkelingsachterstand.....	40
<b>Behandeling</b> .....	<b>42</b>
mTOR-remmers.....	42
Operatie bij Lhermitte Duclose Disease (LDD).....	43
<b>Voorlichting en communicatie</b> .....	<b>46</b>
<b>Psychosociale begeleiding</b> .....	<b>48</b>
<b>Organisatie van zorg</b> .....	<b>51</b>
Roadmaps.....	52
<b>Referenties</b> .....	<b>53</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>68</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>78</b>

# Algemeen

## Aanleiding

De aandoening PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS) wordt vastgesteld bij patiënten met een pathogene mutatie in het PTEN-gen of op basis van klinische kenmerken, zie tabel 1 module [Herkenning en diagnostiek](#). Er zijn verschillende namen in gebruik voor PHTS, onder andere Cowden syndroom en Bannayan Riley Ruvalcaba syndroom. De Vereniging Klinische Genetica (VKGN) heeft bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) een verzoek ingediend voor financiering van de richtlijn PTEN Hamartoom Tumor Syndroom. Na goedkeuring van het verzoek is de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep PTEN Hamartoom Tumor Syndroom opgericht. IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) verzorgde de procesbegeleiding en secretariële ondersteuning. De klinische verschijnselen beschreven bij het Cowden syndroom omvatten verschijnselen op volwassen leeftijd, terwijl bij Bannayan Riley Ruvalcaba syndroom vooral de verschijnselen op kinderleeftijd beschreven zijn. In het verleden werden ook andere termen gebruikt zoals Bannayan-Zonana en Ruvalcaba-Myhre-Smith. Omdat de bovengenoemde namen één aandoening betreffen en het gebruik van verschillende namen niet de voorkeur heeft, is er internationaal gekozen voor de naam PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. De werkgroep heeft daarom besloten de Nederlandse term PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS) te gebruiken. De aanbevelingen berusten op de literatuur, reeds bestaande richtlijnen en de mening van de PHTS richtlijnwerkgroep. Omdat bij de zeldzame aandoening PHTS de wetenschappelijke bewijsvoering beperkt is, is voor de ontwikkeling van een consensus based richtlijn gekozen.

## Doel

Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor medisch handelen met betrekking tot herkenning, follow-up, behandeling en begeleiding bij de zeldzame aandoening PHTS. De aanbevelingen berusten op de (beperkt beschikbare) literatuur, reeds bestaande richtlijnen en de mening van de PHTS richtlijnwerkgroep. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van de herkenning, diagnostiek, surveillance, behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS.

## Doelpopulatie

De patiëntgroep waarvoor deze richtlijn voornamelijk is ontwikkeld zijn patiënten met PHTS of met een verdenking op PHTS.

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de herkenning, diagnostiek, surveillance, behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS, zoals kinderartsen, (kinder)neurologen, klinisch genetici, genetisch consulenten, dermatologen, maag-darm-leverartsen, internist-endocrinologen, kinder-endocrinologen, pathologen, chirurgen, radiologen, urologen, maatschappelijk werkers en psychologen, huisartsen, gynaecologen en bij het voorkomen van oncologische aandoeningen radiotherapeuten, medisch oncologen en verpleegkundig specialisten.

## Werkwijze

De richtlijnwerkgroep bestaat uit zorgverleners van verschillende (para)medische disciplines (zie samenstelling van de werkgroep). De werkgroep is op 17 juni 2013 voor de eerste maal bijeengekomen. Bij de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpunteninventarisatie gehouden in de werkgroep en in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende consensus based modules van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dan ook niet een volledig leerboek te zijn.

Elke uitgangsvraag was toebedeeld aan meerdere werkgroepleden. De werkgroepleden raadpleegden en gebruikten de bij hen bekende literatuur. Om de kwaliteit te waarborgen zochten werkgroepleden (met begeleiding van een methodologisch expert) aanvullend naar artikelen over het onderwerp, gericht op meta-analyses, systematische reviews en randomized controlled trials (RCT's) in het Engels in Pubmed vanaf 01-01-1997 t/m oktober 2013. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert.

In de modules van de richtlijn zijn de samenvatting van de literatuur, de conclusies, overwegingen (context van de dagelijkse praktijk) en aanbevelingen geformuleerd. De aanbevelingen zijn het resultaat van de conclusie(s) uit de literatuur in combinatie met de overwegingen.

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer 10 maanden gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De werkgroep is 4 maal bijeen geweest om de conceptrichtlijn op te stellen, daarnaast hebben er telefonische vergaderingen plaatsgevonden.

De afzonderlijke teksten zijn samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze is ter commentaar aangeboden aan de relevante wetenschappelijke verenigingen en aan landelijke en regionale (tumor)werkgroepen.

#### Patiëntenvertegenwoordiging

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is tijdens alle fasen gebruik gemaakt van de input van patiënten. Twee patiëntvertegenwoordigers namen zitting in de richtlijnwerkgroep (één afgevaardigde van de Leven met Kankerbeweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)) en één patiëntvertegenwoordiger met PHTS in de familie).

Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Via de Leven met Kankerbeweging en lidorganisaties en via [www.pten.nl](http://www.pten.nl) is een enquête gehouden voor het inventariseren van de knelpunten.
- De patiëntvertegenwoordigers waren aanwezig bij vergaderingen van de richtlijnwerkgroep. De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld teneinde het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- De Leven met Kankerbeweging stemt in met de inhoud.
- Op de patiëntendag die plaatsvond op 22 maart 2014 is aan patiënten met PHTS en aanwezige familieleden input gevraagd over de aanbevelingen over risicocommunicatie, organisatie van zorg en psychosociale begeleiding.

#### Commentaarfase

De conceptrichtlijn is op 18 juni 2014 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en aan de landelijke en regionale (tumor)werkgroepen.

Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Veertien respondenten (zowel individuen als groepen) maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. De richtlijn is in een plenaire vergadering op 4 november 2014 inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie [bijlage 2](#)).

Voor achtergrondinformatie over:

- Geldigheid (zie [bijlage 1](#))
- Algemene gegevens (zie [bijlage 2](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Belangenverklaringen (zie [bijlage 4](#))
- Knelpuntenanalyse (zie [bijlage 5](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 6](#))
- Implementatie (zie [bijlage 7](#))
- Zoekverantwoording (zie [bijlage 8](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 10](#))

# Epidemiologie en etiologie

## Literatuurbespreking:

In Nederland zijn bij het verschijnen van deze richtlijn ongeveer 130 families met PHTS bekend met ongeveer 210 PTEN-mutatiedragers. Door deze geringe aantallen zijn er weinig professionals die met regelmaat patiënten met PHTS op de polikliniek zien. Bij zorgverleners is er nog veel onbekend over PHTS. Er is behoefte aan meer kennis bij de zorgprofessionals over de herkenning, diagnostiek, surveillance, behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS.

Mester beschrijft dat PHTS in de door hen onderzochte 187 families tussen 11% en 48% van de families nieuw (de novo) is ontstaan en dus niet geërfd is van één van de ouders [Mester 2012<sup>26</sup>]. Dit bemoeilijkt de herkenning van PHTS omdat er bij het nieuw ontstaan van de PTEN-mutatie veelal geen positieve familieanamnese voor maligniteiten bestaat. In de klinische praktijk blijkt dat de diagnose PHTS regelmatig gemist wordt. Zo komt het voor dat de diagnose pas gesteld wordt bij een volwassen ouder die al jarenlang verschijnselen van PHTS heeft, nadat de diagnose gesteld is bij het kind. Of de diagnose wordt pas gesteld nadat een oncologische aandoening is vastgesteld, terwijl er al veel eerder verschijnselen van PHTS aanwezig waren. Dit terwijl vroege diagnosticering van belang is om eventueel preventieve maatregelen te kunnen nemen.

PHTS wordt veroorzaakt door een mutatie met verlies van functie in het Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) gen. Het PTEN-gen is een tumorsuppressor-gen. In 1997 is beschreven dat patiënten met klinische verschijnselen van het Cowden syndroom een kiembaanmutatie in het PTEN-gen hebben. Het Cowden syndroom is een aandoening die in 1963 beschreven is met een verhoogde kans op maligniteiten en benigne hamartomen. Later bleek dat het Banayan Riley Ruvalcaba Syndroom (BRRS), een congenitale aandoening met onder andere ontwikkelingsachterstand, darmpoliepen, macrocefalie en lipomen eveneens veroorzaakt wordt door een mutatie in hetzelfde PTEN-gen. De klinische verschijnselen van het Cowden syndroom en BRRS komen wisselend voor bij familieleden met dezelfde PTEN-mutatie. Het is nu algemeen geaccepteerd dat het één aandoening betreft met een variabele expressie en leeftijdsafhankelijke penetrantie, genaamd het PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS) [Lachlan 2007<sup>24</sup>]. Ook bij patiënten met klinische verschijnselen passend bij het overgroeisyndroom Proteus syndroom of Proteus-like syndroom en bij patiënten met macrocefalie in combinatie met autisme wordt bij een deel van de patiënten mutaties in het PTEN-gen vastgesteld en dus PHTS gediagnosticeerd [Eng 2012<sup>23</sup>]. Sinds 2011 is bekend dat het Proteus syndroom wordt veroorzaakt door een activerende mutatie in AKT1 in mozaïekvorm dat leidt tot activatie van de signaaltransductieroute P13K [Lindhurst 2011<sup>25</sup>]. Inactivatie van het PTEN-gen leidt tot activatie van dezelfde signaaltransductieroute.

# Herkenning en diagnostiek

## **Uitgangsvraag**

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

## **Uitgangsvraag**

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

## **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om de criteria uit tabel 1 te gebruiken voor het stellen van de diagnose PHTS.

Er wordt geadviseerd om de criteria uit tabel 1 te gebruiken voor verwijzing van patiënten met verdenking op PHTS naar het klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek PTEN.

Er wordt geadviseerd om bij vrouwen met mammacarcinoom die verwezen zijn voor erfelijkheidsadvies (of die voldoen aan de criteria om verwezen te worden naar het klinisch genetisch spreekuur) de hoofdomvang te meten ter herkenning van PHTS. Bij het voorkomen van andere major en minor criteria uit tabel 1 wordt het meten van de hoofdomvang en een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek naar voorkomen van andere verschijnselen van PHTS in overweging gegeven ter herkenning van PHTS.

*Tabel 1 Diagnostische criteria PHTS en criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek*

<b>Diagnostische criteria PHTS</b>
<b>Klinische diagnose PHTS :</b>
*Drie major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen
*Twee major criteria en drie minor criteria
<b>Major criteria</b>
Mammacarcinoom
Endometriumcarcinoom
Schildklier carcinoom (folliculair)
Gastrointestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, <u>geen</u> hyperplastische poliepen, $\geq 3$ )
Lhermitte Duclos
Macrocefalie ( $> 97^{\text{ste}}$ percentiel) (in Nederland bij de vrouw $> 58.5$ cm en de man $> 61.5$ cm)
Maculaire pigmentatie van de glans penis
Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichillemomen $\geq 3$ , minstens 1 met biopsie 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
<b>Minor criteria</b>
Een aan autisme verwante stoornis
Coloncarcinoom
Glycogene acanthose van de slokdarm
Lipomen $\geq 3$
Mentale retardatie, IQ $\leq 75$
Niercelcarcinoom

Testiculaire lipomatose
Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniële veneuze anomalieën)
Benigne mammopathie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen <sup>§</sup>
<b>Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij volwassenen <i>combinatie</i> ,</b>
*familiair vastgestelde PTEN-mutatie
*≥ 2 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie
*≥ 3 major criteria ongeacht welke
*1 major en ≥ 3 minor criteria
*≥ 4 minor criteria
*Lhermitte Duclos
*≥ 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
*Schildkliercarcinoom < 20 jaar
*Endometriumcarcinoom < 30 jaar
<b>Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij kinderen :</b>
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen:
- autisme of ontwikkelingsachterstand
- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis
- vasculaire anomalieën
- gastro-intestinale poliepen
- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

[Pilarski 2013], [Tan 2011], § Mening werkgroepleden; toegevoegd als minor criterium

### Literatuurbespreking:

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

#### De diagnostische criteria

Er zijn verschillende artikelen geschreven over de klinische verschijnselen van PHTS. Het meest recente artikel is van Pilarski [Pilarski 2013<sup>45</sup>] waarin de 'revised diagnostic criteria' beschreven zijn. Zij merkten op dat de eerdere versie van gereviseerde diagnostische criteria [Eng 2000<sup>34</sup>] weinig specifiek waren en hebben met een review van de literatuur de diagnostische criteria 'evidence based' aangescherpt. De belangrijkste verschillen met de eerder gehanteerde criteria zijn dat een aantal criteria zoals benigne borstlaesies verlaten zijn als diagnostisch criterium. Pilarski [Pilarski 2013<sup>45</sup>] geeft alle beschreven verschijnselen weer en zet dit af tegen het algemeen voorkomen van deze verschijnselen bij personen zonder PHTS. Pilarski [Pilarski 2013<sup>45</sup>] heeft van 48 bij hen bekende patiënten met een PTEN-mutatie beoordeeld welke verschijnselen zij hadden en criteria opgesteld waaraan 44 van de 48 patiënten voldeden, een sensitiviteit van 92%. Van de vier patiënten die niet voldeden waren er twee kind en twee hadden in verband met hun leeftijd van ≤ 35 jaar nog geen colonoscopie gehad.

Zij stellen dat de diagnose gesteld kan worden indien:

- Drie major criteria aanwezig zijn, waaronder 1 van de major criteria macrocefalie of Lhermitte-Duclos of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen.
- Twee major criteria aanwezig zijn en drie minor criteria.

Indien een patiënt uit een familie komt waar PHTS met DNA-onderzoek en/of op klinische gronden is vastgesteld dan kan de diagnose gesteld worden indien:

- twee major criteria aanwezig zijn ongeacht welke, of
- één major en twee minor, of
- drie minor criteria aanwezig zijn.

Zij komen hierbij tot de volgende diagnostische criteria:

#### *Major criteria*

Mammacarcinoom, endometriumcarcinoom, schildklier carcinoom (folliculair), gastro-intestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, geen hyperplastische poliepen,  $\geq 3$ ), Lhermitte Duclos op volwassen leeftijd ontstaan, macrocefalie ( $> 97^{\text{ste}}$  percentiel), maculaire pigmentatie van de glans penis, multipele mucocutane laesies zoals multiple trichilemmomen ( $\geq 3$ , ten minste 1 bevestigd met biopt), acrale keratosen ( $\geq 3$  palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels), mucocutane neurinomen ( $\geq 3$ ), orale papillomen (tong en gingiva), multipele ( $\geq 3$ ) OF met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld.

#### *Minor criteria*

Een aan autisme verwante stoornis, coloncarcinoom, glycogene acanthose van de slokdarm, lipomen  $\geq 3$ , mentale retardatie,  $IQ \leq 75$ , niercelcarcinoom, testiculaire lipomatose, schildklier carcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair), benigne structurele schildklierafwijkingen (onder andere adenomen, multinodulair struma), vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniale veneuze anomalieën). Deze criteria kunnen diagnostisch gebruikt worden in die situaties waarbij de patiënt geen DNA-onderzoek wenst, er geen financiële middelen zijn om DNA-onderzoek uit te voeren en in de zeldzame situatie waarin de diagnose klinisch wel gesteld kan worden, maar de mutatie moleculair niet bevestigd kan worden en de mutatie met de gebruikte technieken mogelijk gemist is.

#### Indicatie voor erfelijkheidsonderzoek

In de klinische praktijk is de uitdaging om geen PHTS-diagnose te missen, maar daarnaast het aantal PTEN-analyses op een verantwoorde manier zoveel mogelijk te beperken. Een groot deel van de major en minor criteria zullen in de loop van het leven pas duidelijk worden of pas met aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld gastroscopie/colonoscopie/echo schildklier). Pilarski [[Pilarski 2011<sup>44</sup>](#)] heeft een PTEN-mutatie predictiemodel ontwikkeld en beschreven. Zij hebben dit weergegeven voor vier verschillende groepen met het onderscheid van leeftijd wel of niet  $> 18$  jaar en het geslacht. Bij deze modellen (zie <http://internalmedicine.osu.edu/genetics/patient-care/toolsforproviders/ptentpredictriskmodel/index.cfm>) komt naar voren dat de aanwezigheid van macrocefalie alleen in alle vier de groepen een hoge positief voorspellende waarde voor een PTEN-mutatie geeft van  $> 8\%$ . Indien naast macrocefalie ook een ander criterium aanwezig is, is het percentage dat een PTEN-mutatie heeft veel hoger (21-99%). Tan heeft in 2011 een klinisch scoringssysteem ontwikkeld om patiënten te selecteren voor PTEN-mutatieanalyse [[Tan 2011<sup>49</sup>](#)]. Zij hebben in twee onafhankelijke cohorten van in totaal 3042 patiënten uit Europa, Azië en Noord-Amerika die voldeden aan minimaal één criterium voor de diagnose PHTS, mutatieanalyse van het PTEN-gen verricht. Zij vonden bij 290 patiënten een pathogene PTEN-mutatie (9.5%). Ze hebben een semikwantitatief scoringssysteem ontwikkeld; per klinisch verschijnsel zijn scores berekend op basis van waarschijnlijkheid van aanwezigheid van een PTEN-mutatie. Hoe hoger de cumulatieve score, hoe hoger de kans op een PTEN-kiembaanmutatie. De klinische verschijnselen die ze hierbij gebruikten komen overeen met de criteria zoals die weergegeven zijn in het artikel van Pilarski [[Pilarski 2013<sup>45</sup>](#)]. De klinische verschijnselen met de hoogste scores zijn [[Tan 2011<sup>49</sup>](#)]: macrocefalie, intestinale hamartomen, glycogene acanthose van de slokdarm en met biopt bewezen trichilemmomen, met scores van respectievelijk 6,10,10,10. Additioneel valt op dat bij volwassenen hoge scores van 10 worden gezien bij extreme macrocefalie (bij de man  $> 63$  cm, bij de vrouw  $> 60$  cm) en een op jonge leeftijd ontstaan van endometrium- ( $< 30$  jaar) en schildklier carcinoom ( $< 20$  jaar). Bij gebruik van deze scores komt een score van 10 overeen met een kans op een PTEN-mutatie van circa 3%. Afhankelijk van het cohort is bij een afkapwaarde van 10 voor PTEN-DNA-onderzoek de sensitiviteit/specificiteit van de criteria 74%/69% en 85%/67%. Bij kinderen is het ontstaan van kanker op kinderleeftijd; schildklier carcinoom en testiculaire/ovariële kiemceltumoren geassocieerd met een PTEN-mutatie.

#### Benigne mamma-afwijkingen

De eerst beschreven patiënte met Cowden syndroom had benigne mamma-afwijkingen en latere



publicaties bevestigen dat bij ongeveer 75% van de vrouwen met een PTEN-mutatie benigne afwijkingen voorkomen in de vorm van fibrocysteuze mamma-afwijkingen, fibro-adenomen en intraductale papillomen. Omdat benigne mamma-afwijkingen veel voorkomen in de algemene populatie oplopend tot 60% is Pilarski van mening dat dit verschijnsel geen onderdeel meer van de diagnostische criteria moet zijn [Pilarski 2013<sup>45</sup>]. De werkgroep is van mening dat benigne mammapathologie bestaande uit multipele ('ontelbare') en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen wel een minor criterium is voor PHTS. Zie voor uitgebreide beschrijving de module [Benigne neoplasieën](#) bij PHTS.

### Vasculaire afwijkingen

De vasculaire afwijkingen die kunnen voorkomen bij PHTS zijn divers en bestaan onder andere uit arterioveneuze malformaties en (caverneuze) hemangiomen [Pilarski 2013<sup>45</sup>]. Tan [Tan 2007<sup>50</sup>] beschrijft dat bij 8 van de 9 (89%) patiënten met PHTS die een MRI cerebrum met contrast ondergingen DVA's (Developmental Venous Anomaly) aanwezig zijn. Deze uitgezette venen die meestal asymptomatisch zijn, worden beschouwd als een normale anatomische variant en zijn zeer laag frequent aanwezig bij de populatie (circa 2%).

Ponti [Ponti 2013<sup>46</sup>] en Kurek [Kurek 2012<sup>38</sup>] beschrijven een weke delen tumor genaamd PHOST; PTEN Hamartoma Of Soft Tissue. Een PHOST laesie is meestal intramusculair gelegen en bevat gemengde weke delen elementen van vetweefsel of myxoid fibreus weefsel met abnormale bloedvaten van verschillende types. Daarnaast kunnen lymffollikels, foci van bot en hypertrofische zenuwen aanwezig zijn. Het voorkomen van een PHOST laesie is reden om aandacht te hebben voor andere verschijnselen die bij PHTS kunnen horen. Hopman [Hopman 2012<sup>36</sup>] beschrijft het Gorham-Stout fenomeen bij een jonge patiënt met PHTS, een zeldzame aandoening waarbij de vasculaire structuren in botten prolifereren hetgeen resulteert in progressieve osteolyse.

Turnbull [Turnbull 2005<sup>52</sup>] beschrijft dat viscerale arterioveneuze malformaties ook onderdeel uitmaken van de vasculaire anomalieën bij PHTS. Case reports beschrijven proliferatieve retinopathie [Mansoor 2012<sup>39</sup>] en een retinaal angioom [Gicquel 2003<sup>35</sup>]. Multipele vertebrale angiomen bij een 17-jarig meisje met PHTS is beschreven door Jenny [Jenny 2007<sup>37</sup>]. Een zeldzaam eccrien angiomateus hamartoom is beschreven door Oh [Oh 2007<sup>42</sup>].

### Andere verschijnselen die voorkomen bij PHTS zonder dat zij in tabel 1 voorkomen

Er zijn een aantal andere kenmerken beschreven die bij PHTS voorkomen. Zo zijn er eerdere publicaties over Bannayan Riley Ruvalcaba syndroom (BRRS) dat hypermobiliteit van de gewrichten en hoog geboortegewicht voorkomen bij PHTS [Pilarski 2011<sup>44</sup>] en is een verhoogde kans op overgewicht beschreven [Pal 2012<sup>43</sup>]. Op KNO-gebied is een fibrotische laesie op de stemband beschreven bij een patiënt met PHTS [To 2001<sup>51</sup>]. MRI van het cerebrum kan witte stof afwijkingen aantonen bij patiënten met PHTS [Bhargava 2014<sup>29</sup>, Vanderver 2014<sup>53</sup>]. Een duodenumcarcinoom op 37-jarige leeftijd en dysgerminoom van het ovarium zijn beschreven bij patiënten met PHTS [Cho 2008<sup>32</sup>, de Leon 2013<sup>33</sup>]. Cerasa beschrijft een lipoom van het rechteratrium [Cerasa 2010<sup>31</sup>]. Daarnaast zijn bilaterale lipomateuze laesies van de long bij PHTS beschreven door Solli [Solli 1999<sup>48</sup>]. Deze bevindingen in de literatuur zijn nog onvoldoende systematisch uitgezocht op het voorkomen bij PHTS en de algemene populatie om momenteel opgenomen te kunnen worden in de diagnostische criteria.

### Andere mogelijkheden om PHTS te herkennen

Naast het herkennen van klinische kenmerken zou potentieel ook pathologisch onderzoek met immunohistochemische (IHC) kleuring van PTEN in tumoren gebruikt kunnen worden om patiënten voor PTEN-kiembaanonderzoek te selecteren. Verlies van aankleuring van PTEN zou in het pathologisch verslag vermeld kunnen worden. Hierbij kan de patholoog de behandelend arts adviseren te verwijzen naar de klinisch geneticus in verband met een verhoogde kans op PHTS. Het is hierbij belangrijk om te onderkennen dat somatisch verlies van PTEN zeer vaak voorkomt bij sporadische mammacarcinomen en coloncarcinomen en bij deze tumoren kan IHC niet gebruikt worden om PHTS te herkennen. Bij andere tumoren van PHTS zoals trichilemmomen is bekend dat bij sporadische trichilemmomen somatisch PTEN verlies maar heel weinig voorkomt (3%) en in hoog percentage (83%) wordt waargenomen bij een kleine groep patiënten met PHTS [Al-Zaid 2012<sup>27</sup>]. Mester [Mester 2012<sup>40</sup>] laat zien dat bij niercelcarcinoom bij PHTS patiënten bij 5/6 (83%) met IHC van PTEN compleet verlies wordt waargenomen en bij 17% (1/6) gedeeltelijk verlies. Bij de sporadische niercelcarcinomen wordt bij circa 5% compleet verlies en bij 68-82% een verminderde aankleuring van PTEN met IHC waargenomen. Bij de schildklieradenomen beschrijft Barletta [Barletta 2011<sup>28</sup>] bij een kleine groep van patiënten dat verlies van PTEN aankleuring bepaald met PTEN IHC een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 100% heeft. Deze studies bij kleine aantallen van patiënten laten zien dat aanwezige aankleuring van PTEN met IHC in een tumor de diagnose PHTS

niet uitsluit. Verlies van PTEN aankleuring met IHC in trichilemmomen, schildkliercarcinomen en niercelcarcinomen is een indicatie voor verdere evaluatie van aanwezigheid van andere verschijnselen van PHTS wat de aanwezigheid van trichilemmomen of niercelcarcinoom of schildkliercarcinoom op zichzelf al is. Bij gebrek aan studies naar de sensitiviteit en specificiteit van PTEN IHC op grote aantallen patiënten is er onvoldoende bewijs om immunohistochemie van PTEN ter herkenning van PHTS te adviseren. Hierbij komt dat PTEN IHC geen routinekleuring is in de dagelijkse pathologiepraktijk. PTEN IHC kan vooralsnog alleen aangeraden worden in onderzoeksverband.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de criteria voor het stellen van de diagnose PHTS en de criteria voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur en/of uitvoeren van DNA-onderzoek in verband met verdenking op PHTS, zoals weergegeven in tabel 1 van deze module, van toepassing zijn.

[Pilarski 2013<sup>45</sup>, Tan 2011<sup>49</sup>]

**Tabel 1. Diagnostische criteria PHTS en criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek**

<b>Diagnostische criteria PHTS</b>
<b>Klinische diagnose PHTS :</b>
*Drie major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen
*Twee major criteria en drie minor criteria
<b>Major criteria</b>
Mammacarcinoom
Endometriumcarcinoom
Schildkliercarcinoom (folliculair)
Gastrointestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, <u>geen</u> hyperplastische poliepen, $\geq 3$ )
<u>Lhermitte Duclos</u>
<u>Macrocefalie (&gt; 97<sup>ste</sup> percentiel) (in Nederland bij de vrouw &gt; 58.5 cm en de man &gt; 61.5 cm)</u>
Maculaire pigmentatie van de glans penis
Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichilemmomen $\geq 3$ , minstens 1 met biopsie 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
<b>Minor criteria</b>
Een aan autisme verwante stoornis
Coloncarcinoom
Glycogene acanthose van de slokdarm
Lipomen $\geq 3$
Mentale retardatie, IQ $\leq 75$
Niercelcarcinoom
Testiculaire lipomatose
Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniale veneuze anomalieën)
Benigne mammapathologie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen <sup>§</sup>
<b>Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij volwassenen <sup>combinatie</sup> ,</b>

*familiair vastgestelde PTEN-mutatie
*≥ 2 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie
*≥ 3 major criteria ongeacht welke
*1 major en ≥ 3 minor criteria
*≥ 4 minor criteria
*Lhermitte Duclos
*≥ 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
<b>Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij kinderen :</b>
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen:
- autisme of ontwikkelingsachterstand
- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis
- vasculaire anomalieën
- gastro-intestinale poliepen
- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

*Pilarski et al 2013, Tan et al 2011, § Mening werkgroepleden; toegevoegd als minor criterium*

### Overwegingen:

#### Macrocefalie

In Nederland zijn we gewend om als definitie voor macrocefalie een hoofdomtrek groter dan 2 maal de standaarddeviatie (SD) boven de gemiddelde hoofdomtrek van een persoon van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht aan te houden (> 98<sup>ste</sup> percentiel). De normaalwaarden voor de Nederlandse bevolking zijn te vinden op de website van TNO. De internationale literatuur hanteert hierbij de 97<sup>ste</sup> percentiel. De hoofdomtrek wordt gemeten door middel van een niet rekbaar meetlint en door vanaf het occiput naar supraorbitaal te meten. Voor de groeicurve van de Nederlandse bevolking tot en met de leeftijd van 21 jaar verwijzen wij naar <http://downloads.tno.nl/anonymous/kvl/NJCX1.pdf> voor jongens/mannen en <http://downloads.tno.nl/anonymous/kvl/NMCX1.pdf> voor meisjes/vrouwen.

Het is bekend dat de hoofdomvang met de lengte samenhangt [Bushby 1992<sup>30</sup>], zodat overwogen kan worden om alleen relatieve macrocefalie als major criterium mee te wegen. Echter personen met PHTS zijn regelmatig groot/macrosoom zodat de restrictie 'relatieve' macrocefalie de herkenning niet ten goede zal komen. Bovendien zijn er voor de Nederlandse situatie geen groeicurves voor volwassenen met lengte uitgezet naar hoofdomvang bij TNO beschikbaar. In de praktijk wordt bij volwassenen daarom geadviseerd als definitie van macrocefalie bij vrouwen een hoofdomvang van meer dan 58.5 cm en bij mannen een hoofdomvang van meer dan 61.5 cm te hanteren.

De differentiaal diagnose van macrocefalie is veel uitgebreider dan alleen PHTS [Williams 2008<sup>54</sup>], een uitgebreide beschrijving ervan valt buiten deze richtlijn.

#### De klinisch genetische praktijk

Macrocefalie in combinatie met mammacarcinoom is reden voor DNA-onderzoek van het PTEN-gen. Door Shiovitz [Shiovitz 2010<sup>47</sup>] is onderzoek gedaan bij 164 vrouwen die een klinisch genetisch spreekuur bezochten in verband met familiair mammacarcinoom terwijl niet alle vrouwen mammacarcinoom hadden. Bij hen is de hoofdomvang gemeten en er was bij 28 vrouwen reden voor PTEN-analyse in verband met een hoofdomvang van > 58 cm. De aanwezigheid van macrocefalie was 100% sensitief voor een PTEN-mutatie en 53% specifiek. De positief voorspellende waarde voor het vinden van een PTEN-mutatie was 14%.

Hoewel dit onderzoek kleine aantallen betreft zijn er aanwijzingen dat de kans op een PTEN-mutatie meer dan 10% is bij de combinatie van macrocefalie in de selecte groep van vrouwen met familiair mammacarcinoom. Meewegend dat het meten van een hoofdomvang niet invasief of belastend voor een

patiënt is, kan het meten van de hoofdomvang bij vrouwen met mammacarcinoom die verwezen zijn voor erfelijkheidsadvies een belangrijke bijdrage leveren aan de herkenning van PHTS. Zie voor de verwijscriteria de [richtlijn Mammacarcinoom](#) (zie [flowchart 2](#)). Omdat circa 20% van de patiënten met PHTS geen macrocefalie heeft zou een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op andere kenmerken van PHTS bij patiënten met (familiaal) mammacarcinoom wel kunnen bijdragen aan de herkenning van PHTS. De meerwaarde van aandacht voor andere kenmerken van PHTS voor de herkenning van PHTS is echter niet bekend.

Het is nog niet systematisch uitgezocht wat de positief voorspellende waarde is voor het vinden van een PTEN-mutatie bij de combinatie van macrocefalie en een ander major of minor criterium. Wederom meewegend dat het meten van de hoofdomvang niet belastend is zou het laagdrempelig meten van de hoofdomvang bij het voorkomen van een minor of major criterium uit tabel 1 aan de herkenning van PHTS kunnen bijdragen.

#### Kosteneffectiviteit

Mester [[Mester 2013<sup>41</sup>](#)] beschrijft dat in een groep van 137 patiënten met een PTEN-mutatie er bij 59 patiënten reden was voor DNA-onderzoek naar het Lynch syndroom of Hereditair Borst- en Ovariumcarcinoom ten gevolge van mutaties in de BRCA-genen. Indien deze patiënten meteen herkend zouden worden als PHTS patiënten en gericht PTEN onderzoek gestart zou worden zonder eerst andere diagnostiek in te zetten dan zou in deze groep 66.080 dollar zijn bespaard. Het gebruik van de criteria in tabel 1 kan dus kosten besparen.

# Pathologie

## **Uitgangsvraag**

Wat is de rol van de patholoog in de herkenning van PHTS?

## **Uitgangsvraag**

Wat is de rol van de patholoog in de herkenning van PHTS?

## **Aanbevelingen**

### **Volwassenen:**

Er wordt geadviseerd aan pathologen om alert te zijn op het mogelijk aanwezig zijn van PHTS en dit te vermelden in het pathologische verslag indien de volgende pathologische diagnoses zijn gesteld:

### Benigne afwijkingen:

- $\geq 2$  trichilemmomen #
- Lhermitte Duclos #
- Glycogene acanthose van de slokdarm #
- Gastro-intestinale hamartomen (of ganglioneuromen) #
- Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichilemmomen, acrale keratosen, palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels of mucocutane neurinomen, orale papillomen (tong en gingiva)
- Benigne mammapathologie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen
- Testiculaire lipomatose

### Maligne tumoren:

- Schildkliercarcinoom < 20 jaar #
- Endometriumcarcinoom < 30 jaar #

Combinatie van verschillende major en minor criteria die pathologisch kunnen worden gediagnosticeerd (zie [tabel 1](#) voor een overzicht van alle major en minor criteria): #

- $\geq 3$  major criteria
- 1 major en  $\geq 3$  minor criteria
- $\geq 4$  minor criteria
- Voor minor en major criteria zie [tabel 1](#).

### **Kinderen:**

De werkgroep is van mening dat voor het herkennen van PHTS bij kinderen macrocefalie een grote rol speelt en dit door de patholoog niet kan worden vastgesteld. De patholoog kan alleen PHTS overwegen indien meerdere van onderstaande diagnoses zijn gesteld:

### Benigne afwijkingen:

- Verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen van de huid, orale papillomen
- Vasculaire anomalieën
- Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
- Gastro-intestinale poliepen

### Maligne tumoren:

- Schildkliercarcinoom #
- Testiculaire/ovariële kiemceltumoren #

Bij criteria met # wordt geadviseerd om het volgende in het verslag te vermelden:

"Bij dit verschijnsel is de kans op het PTEN Hamartoom Tumor syndroom verhoogd en adviseren wij u verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur te overwegen (zie richtlijn PHTS [[hyperlink](#)])."

Bij criteria met  $\geq 2$  wordt geadviseerd om het volgende in het verslag te vermelden:

"Dit verschijnsel kan voorkomen bij PHTS. Zijn er klinisch meer aanwijzingen voor dit syndroom, zoals macrocefalie (zie richtlijn PHTS [hyperlink])? Bij meer verschijnselen adviseren wij u verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur te overwegen."

### **Literatuurbespreking:**

Wat is de rol van de patholoog in de herkenning van PHTS?

Voor een uitgebreide beschrijving van de literatuur over het voorkomen van benigne neoplasieën bij PHTS wordt verwezen naar de module [Risico op benigne neoplasieën](#) en over het voorkomen van maligniteiten bij PHTS wordt verwezen naar de module [Risico's op kanker](#). Voor een uitgebreide beschrijving van de literatuur over de diagnostische criteria van PHTS en de criteria voor erfelijkheidsonderzoek wordt verwezen naar de module [Herkenning en diagnostiek](#).

### **Conclusies:**

Er zijn geen aanwijzingen dat de rol van de patholoog in de diagnostiek en behandeling van benigne en maligne laesies anders dient te zijn bij patiënten met PHTS dan bij patiënten zonder PHTS (behalve ten aanzien van de herkenning van PHTS).

De werkgroep is van mening dat de patholoog een rol kan spelen bij de herkenning van PHTS.

De werkgroep is van mening dat het wenselijk is dat de patholoog in het pathologieverslag vermeldt dat er mogelijk sprake kan zijn van PHTS bij specifieke benigne pathologische diagnoses, het voorkomen van specifieke gediagnosticeerde maligniteiten op jonge leeftijd of een specifieke combinatie van meerdere benigne en/of maligne diagnoses. Dit geldt voor de volgende situaties:

### **Volwassenen:**

#### Benigne afwijkingen:

- $\geq 2$  trichilemmomen
- Lhermitte Duclos
- Glycogene acanthose van de slokdarm
- Gastro-intestinale hamartomen (of ganglioneuromen)
- Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichilemmomen, acrale keratosen, palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels of mucocutane neurinomen, orale papillomen (tong en gingiva)
- Benigne mammapathologie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen
- Testiculaire lipomatose

#### Maligne tumoren:

- Schildkliercarcinoom < 20 jaar
- Endometriumcarcinoom < 30 jaar

#### Combinatie van verschillende major en minor criteria die pathologisch kunnen worden gediagnosticeerd:

- $\geq 3$  major criteria
- 1 major en  $\geq 3$  minor criteria
- $\geq 4$  minor criteria
- Zie voor minor en major criteria [tabel 1](#).

### **Kinderen:**

Aangezien voor het herkennen van PHTS bij kinderen macrocefalie een grote rol speelt en dit door de patholoog niet kan worden vastgesteld, kan de patholoog alleen PHTS overwegen indien meerdere van onderstaande diagnoses zijn gesteld:

#### Benigne afwijkingen:

- Verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen van de huid, orale papillomen
- Vasculaire anomalieën
- Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
- Gastro-intestinale poliepen

Maligne tumoren:

- Schildkliercarcinoom
- Testiculaire/ovariële kiemceltumoren

[[Pilarski 2013](#)<sup>55</sup>, [Tan 2011](#)<sup>56</sup>]

**Overwegingen:**

Veel van de criteria voor het stellen van de diagnose PHTS zijn gebaseerd op klinische verschijnselen. Slechts een deel van de criteria wordt bepaald door pathologisch onderzoek van verwijderd weefsel of cellen. Desalniettemin kan de patholoog een belangrijke rol spelen bij het herkennen van PHTS. Door het unieke Nederlandse Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) worden alle pathologische diagnoses sinds 1985 geregistreerd. Hierdoor heeft de patholoog bij elke patiënt een overzicht van de bij deze patiënt gediagnosticeerde benigne en maligne laesies. Daarom kan de patholoog combinaties van bepaalde diagnoses vaststellen en wordt het mogelijk om erfelijke aandoeningen, zoals het PHTS, te herkennen.

Voor de specifieke taken van de patholoog bij de diverse, met name maligne, aandoeningen wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen op [www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl).

In de module Herkenning en diagnostiek is al een opmerking gemaakt over de potentiële rol van PTEN immunohistochemie (IHC) in de pathologische diagnostiek.

De werkgroep is van mening dat PTEN IHC geen routinekleuring is in de dagelijkse pathologiepraktijk. PTEN IHC kan vooralsnog alleen aangeraden worden in onderzoeksverband.

# Risico's op kanker

## **Uitgangsvraag**

Wat is het risico op kanker bij patiënten met PHTS?

## **Uitgangsvraag**

Wat is het risico op kanker bij patiënten met PHTS?

## **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd de patiënt te informeren dat er nog geen betrouwbare getallen beschikbaar zijn over de exacte risico's op kanker bij patiënten met PHTS, aangezien de cumulatieve lifetime risk getallen die uit de cohort studies komen het daadwerkelijke risico overschatten. De beschikbare getallen in de samenvatting van de literatuur dienen, indien de patiënt om getallen vraagt, daarom met voorzichtigheid en alleen met duidelijke uitleg over mogelijke overschatting met de patiënt besproken te worden.

Er wordt geadviseerd om de counseling over risico's op kanker niet aan te passen op basis van het genotype. De studies naar genotype-fenotype correlaties zijn niet consistent en geven onvoldoende aanleiding hiertoe.

## **Literatuurbespreking:**

Wat is het risico op kanker bij patiënten met PHTS?

Het is van belang om te weten wat de risico's op kanker zijn bij PHTS om adequate surveillance of preventieve operaties te kunnen adviseren. De literatuur bestond tot 10 jaar terug vooral uit case reports en expert opinies. De laatste jaren zijn er meerdere grote cohortonderzoeken gepubliceerd. Een probleem hierbij is de selectiebias. Het betreft veelal retrospectieve beschrijvingen van patiëntcohorten waarbij de diagnose PHTS gesteld is op basis van de klinische verschijnselen. Het is hierbij minder waarschijnlijk dat de patiënten die de aandoening PHTS wel hebben, maar nauwelijks verschijnselen hebben ook worden opgenomen in een PHTS patiëntcohort omdat ze niet als patiënt herkend worden. Dit kan overschatting van het voorkomen van verschijnselen veroorzaken. Exclusie van de indexpatiënten (de probandus) in de families, en daarmee vaak de persoon met de meeste verschijnselen van PHTS niet meetellen bij risicoberekeningen kan een oplossing zijn. Het is mogelijk dat de berekeningen minder betrouwbaar worden door de kleine aantallen, omdat deze patiënten vaak het grootste deel van het cohort vormen. Om te weten of het risico op een bepaald soort kanker verhoogd is bij personen met PHTS zijn de cumulatieve risico's in de Nederlandse populatie op 85-jarige leeftijd, weergegeven over de periode 2005-2009. De cijfers komen van de website <http://www.cijfersoverkanker.nl/>. De algemene kans in Nederland op de diagnose mammacarcinoom is 12% voor de vrouw, op schildkliercarcinoom 0.3% voor de vrouw en 0.14% voor de man, op endometriumcarcinoom 1.9%, op colorectaalcarcinoom 5.3% voor de vrouw en 6.7% voor de man, op melanoom 2% voor de vrouw en 1.7% voor de man, op niercelcarcinoom 0.8% voor de vrouw en 1.3% voor de man.

De meeste studies gebruiken een SIR; Standardized Incidence Ratio. De SIR wordt gebruikt om te bepalen of het voorkomen van kanker in een relatief kleine populatie hoog of laag is. Hierbij wordt de frequentie van vóórkomen van kanker in de studiepopulatie gedeeld door de 'verwachte' frequentie van kanker in een grotere referentiepopulatie met een zelfde leeftjdsverdeling.

Veel review artikelen [[Calva 2008](#)<sup>60</sup>, [Eng 2003](#)<sup>63</sup>, [Nusbaum 2006](#)<sup>72</sup>, [Pilarski 2009](#)<sup>73</sup>] en [[Manfredi 2010](#)<sup>66</sup>] hanteerden de risico's die gevonden zijn in studies van vóór de mogelijkheid van mutatieanalyse van het PTEN-gen, namelijk de studies van Brownstein, Starink en Hanssen [[Brownstein 1978](#)<sup>58</sup>, [Hanssen 1995](#)<sup>64</sup>, [Starink 1986](#)<sup>78</sup>]. Hierbij zijn geen cumulatieve risico's berekend. Riegert-Johnson [[Riegert-Johnson 2010](#)<sup>75</sup>] heeft in een review 211 patiënten beschreven waarvan 90% eerder in de literatuur was gerapporteerd. De bevindingen van deze studies zijn per orgaan weergegeven in de tabellen 1-6 van deze module. Per tumorsoort zijn tabellen opgesteld die de risico's weergeven. Indien er publicaties over het vóórkomen van een specifieke tumorsoort bij PHTS bestaan, dan zijn de resultaten opgenomen in de tabel over de betrokken tumorsoort.

Hieronder volgt een beschrijving van de recente studies naar kankerrisico's in relatief grote cohorten door Tan, Bubien en Nieuwenhuis [[Bubien 2013](#)<sup>59</sup>, [Nieuwenhuis 2014](#)<sup>70</sup>, [Tan 2012](#)<sup>79</sup>].

Tan et al:



In 2012 werd een studie beschreven door Tan [Tan 2012<sup>79</sup>], waarin 3399 personen geïnccludeerd werden die voldeden aan de relaxed international Cowden consortium criteria. Met het gebruik van de relaxed international Cowden consortium criteria verkleinden ze de selectiebias, omdat ook minder aangedane fenotypes werden meegenomen. De patiënten waren afkomstig uit perifere en academische ziekenhuizen. Alle personen werden onderzocht op PTEN mutaties. Bij 295 probands werd een mutatie gevonden, vervolgens werden er nog 73 mutatiedragers onder de familieleden van deze probands geïdentificeerd. Op basis van deze groep van 368 mutatiedragers werd het cumulatieve lifetime risico op maligniteiten met behulp van een Kaplan-Meier analyse uitgerekend en werden de standardized incidence rates (SIR) berekend.

**Bubien et al:**

Bubien [Bubien 2013<sup>59</sup>] deed een retrospectief cohort onderzoek. In een groep van 546 patiënten ingestuurd voor PTEN-analyse kwamen 99 mutatiedragers voor. Ook familieleden werden onderzocht, dit voegde nog 55 mutatiedragers aan het cohort toe. Ook zij verrichtten een Kaplan-Meier analyse en berekenden de cumulatieve risico's, maar dan tot 70 jaar, voor schildklier- en mammacarcinoom, te weten 38% (95% BI: 25-56%) en 77% (95% BI: 59-91%) respectievelijk. Er werden hoge SIR's gevonden voor schildklierkarcinoom: voor mannen 199.5 (95% BI: 106.4-342) en voor vrouwen 43.2 (95% BI: 19.7-82.1). De hoge SIR voor mannen valt te verklaren doordat mannen in de algemene populatie minder vaak een schildklierkarcinoom krijgen dan vrouwen, terwijl deze verhouding binnen de PHTS populatie gelijk is. De incidenties van endometrium-, nier-, colorectaalcarcinoom en melanoom waren te klein om het cumulatieve risico met Kaplan-Meier uit te rekenen. Het totale risico op kanker is voor vrouwen twee keer zo groot ( $p < 0.05$ ): een SIR van 22.9 voor vrouwen met PHTS vergeleken met 11.9 bij mannen met PHTS.

**Nieuwenhuis et al:**

Een ander retrospectief cohortonderzoek includeerde patiënten met een PTEN-mutatie afkomstig van genetische centra in West-Europa, Australië en de VS [Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>]. Het totale cohort bestond uit 180 mutatiedragers. De cumulatieve risico's werden net als bij Bubien en Tan met een Kaplan-Meier analyse berekend, tot een leeftijd van 60 jaar.

**Tabel 1. Het in de literatuur beschreven risico op mammacarcinoom bij PHTS**

<b>Studie</b>	<b>Opzet/Cohort</b>	<b>incidentie/cohort (%)</b>	<b>SIR (95% BI)</b>	<b>Cumulatief risico (95% BI)</b>
[Brownstein 1978 <sup>58</sup> ]	Retrospectief	10/21 (48%)		
[Hanssen 1995 <sup>64</sup> ]	Retrospectief	12/65 (18%)		
[Starink 1986 <sup>78</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=79) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (n=21)	4/18 (22%)		
[Riegert-Johnson 2010 <sup>75</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			81% tot 70 jaar (66-90%)
[Pilarski 2011 <sup>74</sup> ]*	Retrospectief 172 mutatiedragers	28/69 (41%)		
[Tan 2012 <sup>79</sup> ]		67/205 (33%)		

	Prospectief gerekruteerd 368 mutatie dragers		25 (20-32)	85.2% (71.4-99.1%)
[Bubien 2013 <sup>59</sup> ]	Retrospectief 146 mutatie dragers	23/68 (34%)	39 (25-59)	77% tot 70 jaar (59-91%)
[Nieuwenhuis 2014 <sup>71</sup> ]	Retrospectief 180 mutatie dragers	24/99 (24%)		67% tot 60 jaar

SIR: standardized incidence rates, BI: betrouwbaarheidsinterval

\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.

**Tabel 2. Het in de literatuur beschreven risico op schildkliercarcinoom bij PHTS**

Studie	Opzet/Cohort	Incidentie/cohort (%)	SIR (95% BI)	Cumulatief risico (95% BI)
[Hanssen 1995 <sup>64</sup> ]	Retrospectief	7/98 (7%)		
[Starink 1986 <sup>78</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=79) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (n=21)	0/37 (0%) bij mannen 3/63 (5%) bij vrouwen		
[Starink 1986 <sup>78</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			21% tot 70 jaar (14-29%)
[Ngeow 2011 <sup>69</sup> ]	Prospectief 2723 patiënten CS of CS-like patiënten onderzocht op PTEN, SDHx mutaties of KLLN epimutaties	664/2723 CS (like) patiënten. NB: 6 patiënten onder de 18 jaar hadden een schildkliercarcinoom, allen bleken een PTEN mutatie te hebben	PTEN: 72 (51-99) SDHx: 63 (42-92) KLLN: 45 (26-73)	
[Pilarski 2011 <sup>74</sup> ]*	Retrospectief 172 mutatie dragers	13/172 (8%)		
[Smith 2011 <sup>77</sup> ]	Retrospectief 7 kinderen met PTEN mutatie, selectie kinderendocrinoloog	5/7 (71%) waarvan 1 gediagnosticeerd op volwassen leeftijd (22 jaar)		
[Tan 2012 <sup>79</sup> ]	Prospectief gerekruteerd 368 mutatie dragers	48/368 (13%)	51 (38-67)	35.2% life time (19.7-50.7%)
[Bubien 2013 <sup>59</sup> **]	Retrospectief 146 mutatie dragers	17%	Vrouwen 43 (20-82) Mannen 200 (106-342)***	38% tot 70 jaar (25-56%)
[Nieuwenhuis 2014 <sup>71</sup> ]	Retrospectief 180 mutatie dragers			Mannen 6% tot 60 jaar Vrouwen

			25% tot 60 jaar
--	--	--	--------------------

*SIR: standardized incidence rates, BI: betrouwbaarheidsinterval*

*\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.*

*\*\*Hoge SIR bij mannen is te verklaren doordat mannen in de algemene populatie minder vaak schildkliercarcinoom hebben dan vrouwen en binnen de PHTS populatie dit gelijk verdeeld is.*

**Tabel 3. Het in de literatuur beschreven risico op endometriumcarcinoom bij PHTS**

<b>Studie</b>	<b>Opzet/cohort</b>	<b>Incidentie/cohort (%)</b>	<b>SIR (95% BI)</b>	<b>Cumulatief risico (95% BI)</b>
[Salem 1983 <sup>76</sup> ]	Retrospectief	1/25 (4%)		
[Hanssen 1995 <sup>64</sup> ]	Retrospectief	29/65 (45%)		
[Starink 1986 <sup>78</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=79) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (n=21)	4/63 (6%)		
[Riegert-Johnson 2010 <sup>75</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			19% (10-32%)
[Pilarski 2011 <sup>74</sup> ]*	Retrospectief 172 mutatie dragers	12/69 (17%)		
[Tan 2012 <sup>79</sup> ]	Prospectief gerekruteerd 368 mutatie dragers	24/205 (12%)	42.9 (28.1-62.8)	28.2% (17.1-39.3%)
[Bubien 2013 <sup>59</sup> ]	Retrospectief 146 mutatie dragers	3/70 (4%)	48.7 (9.8-142.3)	
[Nieuwenhuis 2014 <sup>71</sup> ]	Retrospectief 180 mutatie dragers			21% tot 60 jaar

*SIR: standardized incidence rates, BI: betrouwbaarheidsinterval*

*\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.*

**Tabel 4. Het in de literatuur beschreven risico op niercelcarcinoom bij PHTS**

<b>Studie</b>	<b>Opzet/cohort</b>	<b>Incidentie/cohort (%)</b>	<b>SIR (95% BI)</b>	<b>Cumulatief risico (95% BI)</b>
[Starink 1986 <sup>78</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=79) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (n=21)	1/63 (2%) van de vrouwen		
[Riegert-Johnson 2010 <sup>75</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			15% tot 70 jaar (6-32%)
[Pilarski 2011 <sup>74</sup> ]*	Retrospectief 172 mutatie dragers	3/172 (2%)		
[Tan 2012 <sup>79</sup> ]	Prospectief gerekruteerd 368 mutatie dragers		30.6 (17.8-49.4)	33.6% life time (10.4-56.9%)
[Bubien 2013 <sup>59</sup> ]	Retrospectief 146 mutatie dragers		Vrouwen 48.7 (9.8-142.3) Mannen 10.8 (0.1-60.5)#	
[Nieuwenhuis 2014 <sup>71</sup> ]	Retrospectief 180 mutatie dragers			Mannen 2.3% tot 60 jaar Vrouwen 8.5% tot 60 jaar

SIR: standardized incidence rates BI: betrouwbaarheidsinterval

\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.

# niet significant

**Tabel 5. Het in de literatuur beschreven risico op colorectaal carcinoom bij PHTS**

<b>Studie</b>	<b>Opzet/cohort</b>	<b>Incidentie/cohort</b>	<b>SIR (95% BI)</b>	<b>Cumulatieve risico (95% BI)</b>
[Marra 1994 <sup>67</sup> ]	Review	4/126 (3%)		
[Kato 2000 <sup>65</sup> ]	Retrospectief	9/93 (9%)		
[Riegert-Johnson 2010 <sup>75</sup> ]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			16% tot 70 jaar (8-24%)
[Pilarski 2011 <sup>74</sup> ]*	Retrospectief 172 mutatie dragers	3/172 (2%) carcinomen in gehele GI-tractus		
[Tan 2012 <sup>79</sup> ]	Prospectief		10.3	9% life time

	gerekruteerd 368 mutatiedragers		(5.6-17.4)	(3.8-14.1%)
<a href="#">[Bubien 2013<sup>59</sup>]</a>	Retrospectief 146 mutatiedragers	4/146 (3%)	Vrouwen: 6.7 (0.09-37.1)# Mannen: 5.7 (1.14-16.6)	
<a href="#">[Nieuwenhuis 2012<sup>70</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>]</a>	Retrospectief 180 mutatiedragers			18% tot 60 jaar Mannen 20% tot 60 jaar Vrouwen 17% tot 60 jaar

SIR: standardized incidence rates, BI: betrouwbaarheidsinterval

\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.

# niet significant

**Tabel 6. Het in de literatuur beschreven risico op melanoom bij PHTS**

Studie	Opzet/cohort	Incidentie/cohort	SIR (95% BI)	Cumulatieve risico (95% BI)
<a href="#">[Pilarski 2011<sup>74</sup>]*</a>	Retrospectief 172 mutatiedragers	2/172 (1%)		
<a href="#">[Tan 2012<sup>79</sup>]</a>	Prospectief gerekruteerd 368 mutatiedragers		8.5 (4.1-15.6)	6% (1.6%-9.4%)
<a href="#">[Bubien 2013<sup>59</sup>]</a>	Retrospectief 146 mutatiedragers	9/146 (6%)	Vrouwen 28.3 (7.6-35.4) Mannen 39.4 (10.6-100.9)	
<a href="#">[Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>]</a>	Retrospectief 180 mutatiedragers			Mannen 2.3% tot 60 jaar Vrouwen: geen melanomen

SIR: standardized incidence rates, BI: betrouwbaarheidsinterval

\*Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.

### Kanker op kinderleeftijd

In de studie van Tan [\[Tan 2012<sup>79</sup>\]](#) zijn er 98 personen met een PTEN-mutatie beneden de 18 jaar. Zij beschrijven een verhoogd risico op schildklierkarcinoom op de kinderleeftijd met een cumulatief risico van een paar procent op 20-jarige leeftijd (afgelezen in figuur 2B van het artikel). Ook kwam bij 1 patiënt een melanoom voor op 3-jarige leeftijd. In de studie van Bubien zijn 39 personen met een PTEN-mutatie beschreven beneden de 20 jaar waarbij het cumulatieve risico op schildklierkarcinoom op de leeftijd van 20 jaar 5% (95% BI 2-11) was [\[Bubien 2013<sup>59</sup>\]](#). Het cumulatieve risico op een kwaadaardige aandoening op 20-jarige leeftijd was 8% (95% BI 4-14) met het voorkomen van melanoom op 6-jarige leeftijd bij 1 patiënt. Nieuwenhuis beschrijft 54 patiënten jonger dan 18 jaar, waarbij in figuur 2 van het artikel kan worden afgelezen dat het risico op kanker op 20-jarige leeftijd een paar procent is voor vrouwen [\[Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>\]](#). Er is niet gespecificeerd welk type kanker dit was.

De verhoogde kans op schildklierkarcinoom wordt ook beschreven door Ngeow bij 6 patiënten en door

Smith bij 4 patiënten beneden 18 jaar, weergegeven in tabel 3 [Ngeow 2011<sup>69</sup>, Smith 2011<sup>77</sup>]. Diverse case reports beschrijven ook andere typen kanker bij PHTS. Baker beschrijft een meisje van 14 jaar met PHTS en endometriumcarcinoom en Cho een meisje van 7 jaar met PHTS en een dysgerminoom van het ovarium [Baker 2013<sup>57</sup>, Cho 2008<sup>61</sup>]. Een 17-jarige jongen met PHTS en testiscarcinoom is beschreven door Devi [Devi 2007<sup>62</sup>].

**Genotype-phenotype correlatie** Er zijn diverse studies gedaan naar genotype-phenotype correlaties. Dat wil zeggen dat er gekeken is of de klinische verschijnselen van PHTS geassocieerd zijn met een bepaald type van mutatie of mutaties in een bepaald deel van het gen. Mocht dit het geval zijn dan zou bijvoorbeeld het controleadvies kunnen worden aangepast bij specifieke mutaties. Een studie uit 1999 had al aangetoond dat er geen genotype-phenotype correlatie bestaat bij PHTS [Nelen 1999<sup>68</sup>] en dit komt overeen met de grote intrafamiliaire variabiliteit van PHTS. Tan vond een correlatie tussen een promotor mutatie en mammacarcinoom ( $p < 0.01$ ) en tussen nonsense mutaties en coloncarcinoom ( $p=0.02$ ) [Tan 2012<sup>79</sup>]. Deze correlatie wordt niet bevestigd door Bubien [Bubien 2013<sup>59</sup>], mogelijk door de kleine aantallen en omdat promotor mutaties niet door iedereen bepaald worden vanwege discutabele pathogeniciteit. Nieuwenhuis vindt een positieve correlatie tussen non-missense mutaties en schildklierkarcinoom ( $p=0.014$ ) [Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>]. De bevindingen in de verschillende studies zijn wisselend en geven geen aanleiding om het beleid aan te passen op basis van het type of de positie van de mutatie.

#### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met PHTS een sterk verhoogd risico op mammacarcinoom hebben vergeleken met de algemene populatie.

[Bubien 2013<sup>59</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op schildklierkarcinoom verhoogd is bij patiënten met PHTS vergeleken met de algemene populatie. Hierbij hebben vrouwen met PHTS een hoger extra risico op schildklierkarcinoom dan mannen met PHTS.

[Bubien 2013<sup>59</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op schildklierkarcinoom bij patiënten met PHTS reeds op de kinderleeftijd verhoogd is.

[Ngeow 2011<sup>69</sup>, Smith 2011<sup>77</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op endometriumcarcinoom verhoogd is bij patiënten met PHTS ten opzichte van de algemene populatie.

[Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op niercelcarcinoom verhoogd is bij patiënten met PHTS ten opzichte van de algemene populatie, waarbij het risico bij vrouwen hoger is dan bij mannen met PHTS.

[Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op coloncarcinoom verhoogd is bij patiënten met PHTS ten opzichte van de algemene populatie.

[Bubien 2013<sup>59</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het risico op melanoom verhoogd is bij patiënten met PHTS ten opzichte van de algemene populatie, al zijn de data uit de grotere studies niet eenduidig.

[Bubien 2013<sup>59</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

De werkgroep is van mening dat er geen genotype-phenotype correlatie is bij patiënten met PHTS.

[Bubien 2013<sup>59</sup>, Nelen 1999<sup>68</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]

#### Overwegingen:

Alle studies hebben te maken met selectiebias, de indexpatiënten (ook wel probands) zijn namelijk geselecteerd op hun fenotype. Exclusie van de indexpatiënten maakt de studies te klein om betrouwbare resultaten te geven. Het is mogelijk dat het grootste deel van de patiënten waarbij PHTS in de toekomst wordt gediagnosticeerd ook een geselecteerde groep van patiënten is die herkend wordt op basis van hun fenotype. Op deze patiënten kunnen de risico's, berekend in de studies van Tan, Bubien en Nieuwenhuis van toepassing zijn [Bubien 2013<sup>59</sup>, Nieuwenhuis 2014<sup>71</sup>, Tan 2012<sup>79</sup>]. In hoeverre PHTS steeds vaker 'onverwacht' gediagnosticeerd gaat worden bij nieuwe technieken van DNA-onderzoek waarbij het hele

genoom of exoom (Next Generation Sequencing) onderzocht wordt zal in de toekomst moeten blijken. Het is van groot belang om deze patiënten, samen met de kinderen waarbij op jonge leeftijd PHTS is vastgesteld, prospectief te vervolgen op het risico op kanker.

Op de patiëntendag van 22 maart 2014 zijn de aanwezigen gevraagd of zij wel of niet in maat en getal geïnformeerd willen worden over de (overschatte) risico's op kanker bij PHTS uit de geselecteerde cohortstudies. Hierbij gaf circa 70% aan dat zij er de voorkeur aan gaven de getallen niet te weten zolang ze onzeker zijn.

# Risico op benigne neoplasieën: algemeen

## **Uitgangsvraag**

Komen benigne neoplasieën bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?

## **Uitgangsvraag**

Komen benigne neoplasieën bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?

## **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op benigne neoplasieën.

## **Literatuurbespreking:**

Komen benigne neoplasieën bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?

PHTS kenmerkt zich door het optreden van een scala aan benigne afwijkingen, waarbij de hamartomateuze afwijkingen op de voorgrond staan. Er is veel gepubliceerd over de klinische symptomatologie van benigne afwijkingen, maar er zijn geen nauwkeurige schattingen over het voorkomen ervan. Om de prevalentie van benigne afwijkingen en neoplasieën zo systematisch mogelijk te onderzoeken, werd gezocht in de literatuurgegevens naar het voorkomen van benigne afwijkingen bij PHTS in vergelijking met het voorkomen ervan in de algemene populatie. Pilarski benadrukt dat de meeste data afkomstig zijn van case reports, compilaties van case reports en beschrijvende series, vaak van vóór de algemene acceptatie van de Consortium criteria en vaak vanuit tertiaire verwijscentra [Pilarski 2009<sup>81</sup>]. In het verleden werd de diagnose meestal gesteld op basis van alleen de dermatologische afwijkingen. Tegenwoordig speelt de persoonlijke en familieanamnese met betrekking tot het voorkomen van kanker een belangrijke rol en kan de PTEN-mutatie worden bepaald.

In een prospectieve studie door Heald met in totaal 2548 patiënten die voldeden aan Relaxed International Cowden Consortium operationele criteria (een pathognomonische mucocutane laesie, ten minste 1 major criterium met of zonder minor criteria of ten minste 2 minor criteria) en 397 patiënten met  $\geq 5$  GE-poliepen, waarvan 1 of meer hyperplastisch of hamartomateus, die allen een PTEN-mutatieonderzoek ondergingen waren respectievelijk 123/2548 en 4/397 PTEN-mutatiedrager [Heald 2010<sup>80</sup>].

In 2011 publiceerde Pilarski een studie bij 172 PTEN-mutatiedragers, afkomstig uit een groep van 802 patiënten, verwezen vanuit diverse klinieken op grond van klinische verdenking op een PTEN-mutatie [Pilarski 2011<sup>82</sup>]. De bevindingen ten aanzien van benigne neoplasieën van Heald en Pilarski en die betrekking hebben op deze module zijn samengevat in tabel 1 [Heald 2010<sup>80</sup>, Pilarski 2011<sup>82</sup>].

**Tabel 1. Percentage van geobserveerde benigne neoplasieën bij PTEN-genmutatiedragers van Heald (2010) en Pilarski (2011)**

<b>Benigne neoplasieën voorkomend bij PHTS (m.u.v. Centraal Zenuwstelsel)</b>	<b>Percentage bij 127 PTEN mutatiedragers [Heald 2010]</b>	<b>Percentage bij 172 PTEN mutatiedragers [Pilarski 2011]</b>
Gastro-intestinale poliepen	51%	40%
Glycogene acanthose	nb	4%
Benigne schildklieraandoening	44%	38%
Benigne mamma-aandoening*	38%	20%
Papillomen	34%	41%
Trichilemmomen	21%	19%
Andere benigne huidtumoren	nb	37%
Maculaire pigmentatie van de glans penis <sup>^</sup>	19%	23%
Acrale keratosen	17%	nb
Ontwikkelingsstoornis urogenitaal	nb	1%



\*:alleen vrouwen; ^: alleen mannen; nb: niet bepaald

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat benigne neoplasieën van huid, mamma, schildklier en het gastro-intestinale stelsel bij patiënten met PHTS frequenter voorkomen dan in de algemene populatie [[Heald 2010<sup>80</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>82</sup>](#)].

### Overwegingen:

Omdat er bij PHTS een verhoogde kans op kanker bestaat kan er bij het bemerken van benigne zwellingen bij de patiënt ongerustheid ontstaan. Het is daarom van belang dat zij op de hoogte zijn dat benigne neoplasieën vaak onderdeel zijn van PHTS.

## Risico op benigne mamma-afwijkingen

### Uitgangsvraag

Wat is het risico op benigne mamma-afwijkingen bij patiënten met PHTS en waar bestaan zij uit?

### Uitgangsvraag

Wat is het risico op benigne mamma-afwijkingen bij patiënten met PHTS en waar bestaan zij uit?

### Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op benigne mamma-afwijkingen, onder andere bestaand uit multipele fibroadenomen en fibrocysteuze laesies.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met PHTS met symptomen die duiden op benigne mamma-afwijkingen diagnostiek verricht dient te worden conform de [richtlijn Mammacarcinoom](#).

De werkgroep is van mening dat bij de diagnose benigne mamma-afwijking de behandeling van de patiënt met PHTS niet anders is dan bij de algemene populatie.

### Literatuurbespreking:

Wat is het risico op benigne mamma-afwijkingen bij patiënten met PHTS en waar bestaan zij uit?

Onder benigne mammapathologie wordt verstaan: fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen en andere, met name fibrocysteuze, veranderingen.

Pilarski onderstreept in zijn 3 publicaties dat er onvoldoende bewijs is om voor benigne mammapathologie een toepasbaar diagnostisch criterium te vinden voor PHTS [[Pilarski 2009<sup>88</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>89</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>90</sup>](#)]. Pilarski wijst er op dat de term 'fibrocysteuze afwijkingen' verwijst naar pathologische, microscopisch waarneembare afwijkingen, maar ook naar het klinisch beeld van pijnlijke knobbelige mammae. Dit wordt gezien bij 30-60% van alle vrouwen en ten minste 50% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In de publicaties van Pilarski worden incidenties van 32-64% genoemd, dus bijna identiek aan die van de algemene populatie [[Pilarski 2009<sup>88</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>89</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>90</sup>](#)]. In de publicatie van 2011 baseert Pilarski zich op studies uit 1982 en 2005 over de algemene populatie [[Pilarski 2011<sup>89</sup>](#)]. In de publicatie van 2013 baseert Pilarski zich op een uit 1990 stammende review, bestemd voor verplegend personeel [[Norwood 1990<sup>87</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>90</sup>](#)]. In 2013 gaat hij wel in op zes studies, echter alleen op het punt van frequentie. Er wordt voorbij gegaan aan het typische, zeer uitgebreide klinische, radiologische en pathologische beeld met multipliciteit ('ontelbare') en bilateraliteit van de fibroadenomen, de hamartomen en de andere, met name fibrocysteuze, veranderingen.

Twee soortgelijke case studies zijn die van Gómez García en Sabaté. Gómez García beschrijft een patiënte met PHTS met bilateraal multipele hamartomen en mammacarcinoom, waarbij de multipele hamartomen (in combinatie met multinodulair struma en macrocefalie) leidden naar de verdenking op en bevestiging van een PTEN-mutatie [[Gomez Garcia 2012<sup>85</sup>](#)]. Sabaté beschrijft een serie van vier patiënten met PHTS, twee met benigne mamma-afwijkingen: één patiënt was 15 jaar oud, zij had bilateraal > 10 tubulaire adenomen. De andere patiënt was 35 jaar oud, zij had multipele bilaterale hamartomen [[Sabate 2006<sup>91</sup>](#)].

Gammon in NIH Public Access noemt een incidentie van 'up to 70%', Farooq noemt geen percentage, maar beide vermelden het karakteristieke beeld en noemen de benigne mammapathologie een minor criterium [[Farooq 2010<sup>83</sup>](#), [Gammon 2009<sup>84</sup>](#)].

De pathologie is gedetailleerd beschreven in twee studies van Schragar [[Schragar 1998<sup>92</sup>](#), [Schragar](#)

[1998<sup>93</sup>](#). Schragar beschreef de kliniek en pathologie van mamma-afwijkingen bij 19 vrouwen met CS, waarbij 59 keer mammadiagnostiek werd uitgevoerd [[Schrager 1998<sup>93</sup>](#)]. Het spectrum aan benigne afwijkingen bevatte: atypische ductale hyperplasie (12/59 specimen (20%)), intraductale papillomen (8/59 specimen (14%)), adenose (26/59 specimen (44%)), scleroserende adenose (14/59 specimen (24%)), lobulaire atrofie (39/59 specimen (66%)), fibroadenomen (6/19 casus (32%)), wisselende mate van fibrose en hyalinose (34-44/59 specimen (58-75%)), hamartomateuze gebieden werden bilateraal (9/19 casus (47%)) en multifocaal gezien (16/19 casus (84%)). De uitgebreidheid van de afwijkingen, de multipliciteit en de bilateraliteit van de hamartomateuze gebieden waren opvallend.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat benigne mammapathologie, bestaande uit multipele ('ontelbare') en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen en andere, met name fibrocysteuze, veranderingen frequenter voorkomt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met PHTS dan bij de algemene populatie.

[[Gammon 2009<sup>84</sup>](#), [Schrager 1998<sup>92</sup>](#), [Schrager 1998<sup>93</sup>](#)]

#### **Overwegingen:**

Benigne mammapathologie was in het verleden een minor criterium voor het stellen van de diagnose PHTS [[Farooq 2010<sup>83</sup>](#), [Gammon 2009<sup>84</sup>](#)], maar is later niet meer opgenomen bij de minor criteria [[Pilarski 2013<sup>90</sup>](#)]. Hierover is in de literatuur geen inhoudelijke discussie gevoerd. Gelet op de frequentie komt het klinisch beeld van benigne mammapathologie zeker veel voor in de algemene populatie, maar niet als gelet wordt op de specifieke kenmerken. De symptomatologie bestaat uit het optreden van palpabele afwijkingen, soms in combinatie met bruinige of bloederige tepeluitvloed, dit laatste vooral bij intraductale papillomen. Omdat bij patiënten met PHTS een verhoogd risico op mammacarcinoom bestaat, is de aanwezigheid van bovenbeschreven goedaardige afwijkingen voor hen een bron van zorg. Ze zijn bij presentatie niet altijd te onderscheiden van maligne tumoren en zij kunnen een maligne tumor maskeren. Kennis van deze specifieke afwijkingen is van groot belang, mede omdat daardoor de patiënt voldoende gerustgesteld kan worden. De diagnose fibroadenoom, hamartoom, intraductaal papilloom, tubulair adenoom en alle overige, met name fibrocysteuze, afwijkingen kan worden gesteld met behulp van mammografie en echografie, aangevuld met punctie. Deze onderzoeken kunnen worden uitgevoerd op geleide van de symptomatologie en aangepast aan de leeftijd van de patiënt conform de [richtlijn Mammacarcinoom](#). Meerdere intraductale papillomen unilateraal kunnen voorloper of risicofactor voor mammacarcinoom zijn, waarvoor jaarlijkse controle geïndiceerd is. De overige afwijkingen zijn pathologisch eenduidig benigne. Patiënten met PHTS komen in aanmerking voor mammascreening buiten het kader van het bevolkingsonderzoek o.b.v. een verhoogd risico op mammacarcinoom (zie module [Risico's op kanker](#)), dit screeningsprotocol volstaat ([richtlijn Mammacarcinoom](#)).

Het is te verwachten dat door betere registratie van PHTS-patiënten meer inzicht wordt verkregen met betrekking tot incidentie en klinische betekenis van deze benigne afwijkingen.

## **Risico op benigne schildklierafwijkingen**

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne schildklierafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne schildklierafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op benigne schildklierafwijkingen, veelal bestaand uit multinodulair struma. Ook functiestoornissen kunnen voorkomen.

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met PHTS waarbij symptomen optreden die duiden op schildklierafwijkingen diagnostiek te verrichten conform de [richtlijn Schildklier carcinoom](#). Dit geldt ongeacht de leeftijd van de patiënt en staat los van de screening op schildklier carcinoom.

#### **Literatuurbespreking:**

Komen benigne schildklierafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

Zowel benigne schildklierpathologie als schildkliercarcinoom zijn geassocieerd met PHTS. Het probleem is dat schildkliernoduli ook veel voorkomen in de algemene populatie. Bij een analyse van 259 patiënten met schildkliercarcinoom werden 2 patiënten gevonden met een PTEN-mutatie, beiden hadden een folliculair schildkliercarcinoom en ook andere kenmerken van PHTS, zoals macrocefalie. Alleen het folliculair carcinoom is een major criterium, benigne noduli en multinodulair struma worden beschouwd als minor criteria [[Pilarski 2013<sup>101</sup>](#)].

Als benigne afwijkingen worden beschreven: multinodulair struma, adenomateuze noduli en folliculaire adenomen. Volgens Gammon zouden ze voorkomen bij > 75% van patiënten met PHTS [[Gammon 2009<sup>95</sup>](#)]. Pilarski geeft aan dat 50-70% van de patiënten met PHTS benigne schildklierafwijkingen hebben [[Pilarski 2009<sup>99</sup>](#)]. In de VS is multinodulair struma zeldzaam en het risico tijdens het leven op palpabele schildkliernodi is 5-10%, maar deze cijfers worden mede bepaald door de ervaring van de clinicus. De frequentie bij PHTS zit daar dus duidelijk boven. Ook functionele afwijkingen (hypo- en hyperthyreoidie) komen veel voor en gaan vaak samen met structurele afwijkingen. De benigne schildklierafwijkingen komen ook voor bij kinderen [[Smith 2011<sup>102</sup>](#)]. Laury beschrijft retrospectief 20 patiënten met PTEN-mutatie (13/20) of klinisch PHTS met schildklierpathologie (leeftijd 9-76 jaar) [[Laury 2001<sup>97</sup>](#)]. De gevonden schildklierafwijkingen betroffen: multipele adenomateuze noduli (75%), papillair schildkliercarcinoom (60%), lymfocyttaire thyreoiditis (55%), C-cel hyperplasie (55%), folliculair carcinoom (45%), nodulaire hyperplasie (25%) en multipele of solitaire folliculaire adenomen (25%). Milas verrichtte een retrospectieve studie naar schildklierpathologie bij 225 PTEN-mutatiedragers: er werd bij 14% carcinoom gevonden, bij 73% multinodulair struma en bij 27% thyreoiditis [[Milas 2012<sup>98</sup>](#)].

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij patiënten met PHTS (vrouwen meer frequent dan mannen) reeds op jonge leeftijd, onder de 18 jaar, benigne schildklierafwijkingen optreden. De benigne schildklierafwijkingen bestaan uit: multinodulair struma, adenomateuze noduli en folliculaire adenomen, soms in combinatie met functiestoornissen.

[[Farooq 2010<sup>94</sup>](#), [Gammon 2009<sup>95</sup>](#), [Laury 2011<sup>97</sup>](#), [Milas 2012<sup>98</sup>](#), [Pilarski 2009<sup>99</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>100</sup>](#), [Smith 2011<sup>102</sup>](#)]

### Overwegingen:

Benigne schildklierafwijkingen komen ook veel voor in de algemene populatie. De aanwezigheid van benigne schildklierafwijkingen is daarom een minor criterium bij het stellen van diagnose PHTS.

De symptomatologie van benigne schildklierafwijkingen kan bestaan uit schildklierfunctiestoornissen of uit het optreden van palpabele afwijkingen. Omdat bij patiënten met PHTS een verhoogd risico op schildkliercarcinoom bestaat, is de aanwezigheid van goedaardige afwijkingen voor hen een bron van zorg. Ze zijn bij presentatie niet altijd te onderscheiden van maligne tumoren en kunnen een maligne tumor maskeren. Kennis van deze specifieke afwijkingen is van groot belang, mede omdat daardoor de patiënt voldoende gerustgesteld kan worden.

Een palpabele nodus zich op jonge leeftijd presenterend of een nodus die snel groeit geeft klinisch aanleiding tot diagnostiek.

Echografie van de hals is het onderzoek van keuze, waarbij een adequate beoordeling op specifieke kenmerken dient plaats te vinden, conform de Richtlijn Schildkliercarcinoom 2014. Bij verdenking op schildklierfunctiestoornis is TSH-bepaling noodzakelijk.

Omdat benigne schildklierafwijkingen en functionele afwijkingen vaak in combinatie optreden is surveillance al vanaf de kinderleeftijd geïndiceerd, zie hiervoor ook de [module Surveillance](#).

## Risico op benigne gastro-intestinale afwijkingen

### Uitgangsvraag

Komen benigne gastro-intestinale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

### ***Uitgangsvraag***

Komen benigne gastro-intestinale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

### ***Aanbevelingen***

Er wordt geadviseerd om de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op benigne gastro-intestinale afwijkingen, bestaand uit meerdere typen poliepen.

Er wordt geadviseerd om bij de patiënt met PHTS, naast de screening op coloncarcinoom, bij symptomatologie (hematemesis, bloedverlies per anum of obstructieve klachten) endoscopisch onderzoek te verrichten.

### **Literatuurbespreking:**

Komen benigne gastro-intestinale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

Gammon is de auteur van het in NIH Public Access document over hamartomateuze poliepen bij Peutz-Jeghers syndroom, PHTS en juveniele polyposis [[Gammon 2009<sup>104</sup>](#)].

Hamartomateuze poliepen vormen een klein percentage van alle colonpoliepen, zij ontstaan uit een overgroei van subepitheliale cellen en kunnen componenten bevatten van de 3 kiemlagen waaruit de darm is opgebouwd. De progressie van hamartoom naar carcinoom is typisch voor de hereditaire vormen. Een hypothetische verklaring is dat maligne ontaarding gemakkelijker optreedt bij weefsels die op enigerlei wijze defecten vertonen. De geschatte prevalentie van hamartomateuze poliepen bij PHTS is 60%, maar dit is waarschijnlijk een onderschatting, omdat ze vaak asymptomatisch zijn en slechts een deel van de patiënten een colonoscopie ondergaat. Als de meest voorkomende organen met poliepen worden genoemd de maag (75%), het colon (66%), de oesofagus (66%) en het duodenum (37%).

In de oesofagus worden de afwijkingen als glycogene acanthosis beschreven [[Gammon 2009<sup>104</sup>](#)]. Deze afwijking is, in combinatie met de poliepen in het colon, zeer ongebruikelijk in de algemene populatie en er wordt daarom gesuggereerd dat het samen voorkomen hiervan pathognomonisch is voor PHTS [[Pilarski 2009<sup>109</sup>](#)].

Pilarski en Farooq onderschrijven de mogelijke onderschatting van de frequentie van voorkomen van poliepen bij PHTS [[Farooq 2010<sup>103</sup>](#), [Pilarski 2009<sup>109</sup>](#)].

Er is één prospectieve studie van Heald in NIH Public Access [[Heald 2010<sup>105</sup>](#)].

In totaal 67 van de 127 (53%) patiënten met een PTEN-mutatie ondergingen colonoscopie, bij 62 (95%) werden poliepen gevonden; 44% had hyperplastische poliepen, 29% hamartomateuze poliepen, 26% ganglioneuromateuze, 26% adenomateuze en 18% inflammatoire poliepen. Het aantal poliepen varieerde van 1 tot ontelbaar. 39 van de 127 patiënten ondergingen een oesofago-gastro-duodenoscopie. Van de 39 gevallen toonden 38 (97%) afwijkingen; 7 (18%) gastritis of ontsteking, 8 (21%) glycogene acanthosis, 26 (67%) poliepen in de oesofagus, maag en duodenum en 2 (5%) fundic gland poliepen. In totaal werden bij deze genmutatiedragers bij 51% GI-poliepen gevonden, daarmee het op een na meest frequent voorkomende kenmerk (zie [tabel 1](#)). De resultaten van een kleine retrospectieve serie van 13 patiënten met PHTS komen hiermee overeen [[Stanich 2011<sup>111</sup>](#)].

Heald pleit ervoor dat de GI-poliepen bij patiënten die verdacht worden van het PHTS bekeken en gereviseerd worden door een ervaren GI-patholoog [[Heald 2010<sup>105</sup>](#)].

Nieuwenhuis beschrijft GI-laesies van 156 patiënten uit 101 families met PTEN-mutaties: 49 (31%) hadden benigne poliepen, meestal hamartomen, 22 (44%) zowel proximale als distale GI-tractus. Bij pathologisch onderzoek waren de poliepen hamartomateus (86%), ganglioneuromateus (16%), adenomateus (12%), juveniel (8%), hyperplastisch (6%), leiomyomateus (4%), lipomateus (4%) en neurofibromateus (2%). Nieuwenhuis berekent een cumulatief risico van 70% voor het krijgen van benigne colorectale tumoren op de leeftijd van 60 jaar [[Nieuwenhuis 2012<sup>108</sup>](#)].

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat meerdere typen poliepen, waaronder hamartomateuze en ganglioneuromateuze poliepen in de gehele GI-tractus, frequent voorkomen bij patiënten met PHTS, terwijl deze poliepen weinig voorkomen in de algemene populatie.

[[Farooq 2010<sup>103</sup>](#), [Gammon 2009<sup>104</sup>](#), [Heald 2010<sup>105</sup>](#), [Nieuwenhuis 2012<sup>108</sup>](#), [Pilarski 2009<sup>109</sup>](#), [Stanich 2011<sup>111</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat glycogene acanthosis in de oesofagus frequent voorkomt bij patiënten met PHTS, terwijl dit weinig voorkomt in de algemene populatie.

[[Gammon 2009<sup>104</sup>](#), [Pilarski 2009<sup>109</sup>](#)]

#### **Overwegingen:**

De benigne GI-poliepen worden tot de major criteria gerekend in het artikel van Pilarski, met name worden genoemd de hamartomen en ganglioneuromen en niet de hyperplastische poliepen [[Pilarski 2013<sup>110</sup>](#)]. Jonge, asymptomatische patiënten met PHTS komen nog niet in aanmerking voor periodieke endoscopische onderzoeken. Dit kan een reden zijn dat de prevalentie van poliepen in de GI-tractus vooral bij jonge patiënten wordt onderschat. Bij symptomen als hematemesis, bloedverlies per anum of obstructieve klachten is endoscopie altijd geïndiceerd. De relatie tussen de benigne poliepen en het ontstaan van coloncarcinoom is nog niet duidelijk, daarom is screening van de benigne GI-poliepen niet aan de orde. Het endoscopisch onderzoek is belastend en er is een kleine kans op complicaties (perforatie en bloeding). Deze overwegingen moeten met deze groep patiënten worden besproken bij het vaststellen van het beleid.

Endoscopie is het onderzoek van keuze bij zowel de screening als bij symptomatologie. Als een endoscopie niet uitvoerbaar is, kan CT-colonografie worden verricht. De sensitiviteit hiervan toont meer variatie, vooral met betrekking tot kleine poliepen (kleiner dan 6 mm). Het is een screeningsmethode in ontwikkeling [[Lin 2012<sup>106</sup>](#), [Mulhall 2005<sup>107</sup>](#)].

## **Risico op benigne urogenitale afwijkingen**

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne urogenitale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne urogenitale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om bij de vrouwelijke patiënt met PHTS geen surveillance ten behoeve van detectie van uterusmyomen te verrichten, omdat er bij PHTS geen verhoogde kans op uterusmyomen bestaat ten opzichte van de algemene populatie.

Er wordt geadviseerd om de mannelijke patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op lipomatosis testis (ongeacht de leeftijd).

Er wordt geadviseerd om bij de mannelijke patiënt met PHTS geen surveillance ten behoeve van detectie van lipomatosis testis te verrichten.

#### **Literatuurbespreking:**

Komen benigne urogenitale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### Uterus

De incidentie van uterusmyomen bij vrouwen met PHTS wordt geschat op 21-38%. Omdat in de normale populatie bij 20-35% symptomatische myomen en mogelijk bij 60-80% asymptomatische myomen voorkomen, is het onwaarschijnlijk dat de frequentie bij PHTS verhoogd is, vindt Pilarski zowel in 2013 als in 2009 [[Pilarski 2009<sup>115</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>117</sup>](#)]. In de prospectieve studie van Heald werden bij 27% van de vrouwen benigne uterusafwijkingen beschreven, bij die van Pilarski 10%, zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>114</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>116</sup>](#)].

De beschreven benigne uterusafwijkingen hebben geen welomschreven typische diagnostische criteria [[Pilarski 2013<sup>117</sup>](#)]. Gammon noemt een prevalentie van 50%, Farooq meldt ze wel, maar noemt geen percentages [[Farooq 2010<sup>112</sup>](#), [Gammon 2009<sup>113</sup>](#)].

#### Testis

In een prospectieve studie [[Woodhouse 2005<sup>118</sup>](#)] met echografie van het scrotum bij 8 PTEN-mutatiedragers werden bij 7 van de 8 patiënten multipale bilaterale testiculaire laesies aangetroffen,

in de vorm van kleinvlekkige echorijke reflecties, diffuus en bilateraal verspreid in het testisparenchym. Bij 4/8 werd histologisch onderzoek verricht en bleek er sprake te zijn van interstitiële testiculaire lipomatosis: nesten vetcellen in het testiculaire interstitium, zonder relatie met een maligniteit. Ze worden in de prospectieve studies van Heald en van Pilarski niet genoemd, zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>114</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>116</sup>](#)]. Pilarski meldt nog 2 case reports met testiculaire lipomen uit 2008 en 2010. [[Pilarski 2013<sup>117</sup>](#)]. Verder is het beeld in de literatuur tussen 1970 en 2001 slechts eenmaal beschreven.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat uterusmyomen niet frequenter voorkomen bij patiënten met PHTS, vergeleken met de algemene populatie.

[[Gammon 2009<sup>113</sup>](#), [Heald 2010<sup>114</sup>](#), [Pilarski 2009<sup>115</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>116</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>117</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat testiculaire lipomatose frequent voorkomt bij patiënten met PHTS, terwijl dit zeer weinig voorkomt in de algemene populatie.

[[Pilarski 2013<sup>117</sup>](#), [Woodhouse 2005<sup>118</sup>](#)]

#### **Overwegingen:**

Testiculaire lipomatose is sinds de publicatie van Woodhouse erkend als een minor criterium [[Woodhouse 2005<sup>118</sup>](#)]. Testiculaire lipomatose is een asymptomatische aandoening met een echografisch zeer specifiek beeld. Testisbiopsie is niet geïndiceerd en het behoeft geen controle.

Het is te verwachten dat door betere registratie van kenmerken van patiënten met PHTS meer inzicht wordt verkregen met betrekking tot prevalentie en klinische betekenis van deze afwijking.

## **Risico op benigne huidafwijkingen**

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Uitgangsvraag**

Komen benigne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

#### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om de patiënt met PHTS te informeren dat er een verhoogde kans bestaat op benigne huidafwijkingen, mucocutane afwijkingen, met name multipele trichilemmomen, orale papillomen, mucocutane neurinomen, acrale keratosen. Bij mannelijke patiënten met PHTS is er een verhoogde kans op maculaire pigmentatie van de glans penis.

Er wordt geadviseerd om mucocutane afwijkingen niet periodiek te controleren, alleen bij nieuwe symptomatologie kan overwogen worden om dermatologisch onderzoek te verrichten bij diagnostische problemen en indien dit om cosmetische of functionele redenen gewenst is.

#### **Literatuurbespreking:**

Komen benigne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?

Aanvankelijk werd PHTS als een dermatologische ziekte beschouwd, daarom lijdt de oude casuïstiek onder selectiebias: de patiënten werden geselecteerd op basis van hun huidafwijkingen. De huidige schattingen gaan uit van meer dan 80% huidbetrokkenheid, bij meer dan 80% hiervan ook met mucosale uitbreiding [[Farooq 2010<sup>119</sup>](#)].

**Multipele trichilemmomen:** deze noemt Pilarski het meest kenmerkend. Ze komen voor op de kinderleeftijd, en nemen toe bij ouder worden. Zonder PA diagnose kunnen ze worden verward met andere huidafwijkingen zoals trichoepitheliomen, fibrofolliculomen, trichodiscomen en andere afwijkingen van de pilosebaceous unit. Alleen als ze multipel zijn (3 of meer) vormen ze een klinisch significant teken van PHTS, maar moet er ten minste 1 pathologisch worden bevestigd in verband met de klinische differentiaal diagnose [[Pilarski 2013<sup>123</sup>](#)]. Het klinisch scoringsysteem van Tan beschrijft dat de aanwezigheid van twee

of meer histologisch bewezen trichilemmomen voldoende reden is voor DNA-onderzoek van het PTEN-gen [[Tan 2011<sup>124</sup>](#)]. De trichilemmomen worden zowel vermeld door Heald als door Pilarski in hun prospectieve studies, bij respectievelijk 21% en 19%, zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>121</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>122</sup>](#)].

**Orale papillomen:** zijn aanwezig vanaf de tweede decade, en worden in hoge frequentie beschreven, tot 100% van de PHTS-patiënten. Ze zijn asymptomatisch en komen vooral voor op de lippen, maar kunnen ook uitgebreid gezien worden op de tong en mond mucosa.

De orale papillomen worden vermeld door zowel Heald als Pilarski in hun prospectieve studies, bij respectievelijk 34% en 41%, zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>121</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>122</sup>](#)].

**Mucocutane neurinomen** (hamartomen van de perifere zenuwschede): het voorkomen van deze tumoren is niet goed gedefinieerd, doordat lang niet altijd pathologisch onderzoek werd verricht.

**Acrale keratosen:** deze komen voor op de palmoplantaire oppervlakten en de dorsale zijde van de handen en voeten en zijn hyperkeratotische of palpabele wratachtig ogende laesies. Soms zijn deze keratosen ook beschreven op niet-acrale locaties. Ze komen zowel voor in de pediatrische als in de volwassen populatie. Van de frequentie van voorkomen is weinig bekend.

De acrale keratose wordt bij 17% vermeld door Heald in zijn prospectieve studie. Het wordt niet vermeld door Pilarski, zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>121</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>122</sup>](#)].

**Penispigmentatie** (maculaire pigmentatie van de glans penis) is bij 53% van (mannelijke) PTEN-mutatiedragers aanwezig. Hiermee is het veel frequenter voorkomend dan in de algemene populatie (tot 15%) [[Gammon 2009<sup>120</sup>](#)].

Volgens Pilarski is de relatie tussen PHTS en benigne huidafwijkingen zoals lipomen, hemangiomen en (sclerotische) fibromen nog niet helemaal duidelijk. Gezien het frequent multipel voorkomen ervan bij PHTS heeft hij ze wel opgenomen als een minor criterium [[Pilarski 2013<sup>123</sup>](#)]. De lipomen worden zowel door Heald als door Pilarski in hun prospectieve studies vermeld, bij respectievelijk 35% en 47%. Zie [Tabel 1](#) [[Heald 2010<sup>121</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>122</sup>](#)].

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat mucocutane laesies, vooral multipele trichilemmomen, orale papillomen, mucocutane neurinomen en acrale keratosen vaak voorkomen bij patiënten met PHTS, terwijl dit niet het geval is in de algemene populatie.

[[Heald 2010<sup>121</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>122</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat maculaire penispigmentatie vaker voorkomt bij mannen met PHTS dan in de algemene populatie.

[[Gammon 2009<sup>120</sup>](#)]

### **Overwegingen:**

De mucocutane laesies vormen in het artikel van Pilarski uit 2013 een major criterium. Ook maculaire penispigmentatie is een major criterium. Lipomen en vasculaire anomalieën zijn door Pilarski als minor criteria en niet als major criteria opgenomen omdat het voorkomen ervan bij PHTS nog onvoldoende is uitgezocht [[Pilarski 2013<sup>123</sup>](#)].

Het is te verwachten dat door betere registratie van PHTS-patiënten meer inzicht wordt verkregen met betrekking tot de incidentie en klinische betekenis van deze mucocutane afwijkingen.

De afwijkingen vormen geen risico op maligne onttaarding. Bij nieuwe mucocutane afwijkingen kan een dermatologisch consult overwogen worden, bij voorbeeld bij diagnostische problemen en indien om cosmetische of functionele (bij hyperkeratose) redenen behandeling gewenst is.

# Risico op Lhermitte duclos disease (LDD)

## Uitgangsvraag

Wat is het risico op Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance op LDD?

## Uitgangsvraag

Wat is het risico op Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance op LDD?

## Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd de patiënt te informeren dat er nog geen betrouwbare getallen beschikbaar zijn over de exacte risico's op Lhermitte Duclos bij patiënten met PHTS, aangezien de risico's uit de studies het daadwerkelijke risico overschatten. De beschikbare getallen in de samenvatting van de literatuur dienen, indien de patiënt om getallen vraagt, daarom met voorzichtigheid en alleen met duidelijke uitleg over mogelijke overschatting met de patiënt besproken te worden.

De werkgroep is van mening dat bij de jaarlijkse controle van patiënten met PHTS de klachten die bij LDD kunnen horen in de anamnese nagevraagd dienen te worden en adviseert bij symptomatologie een MRI cerebrum te verrichten.

## Literatuurbespreking:

Wat is het risico op Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance op LDD?

Lhermitte Duclos Disease (LDD) is een dysplastisch gangliocytoom van het cerebellum. Het is een zeldzaam, benigne, langzaam groeiend hamartoom, meestal gediagnosticeerd bij patiënten boven de leeftijd van 20 jaar. LDD heeft een WHO-gradering graad I gekregen. Histologisch betreft het een afwijking die zowel kenmerken heeft van een hamartoom als van een tumor.

LDD kan geïsoleerd voorkomen of voorkomen in het kader van PHTS. Precieze gegevens hierover zijn niet bekend. Riegert-Johnson heeft een cumulatief life time risico op het ontstaan van LDD berekend van 32% op basis van gegevens van 211 patiënten met PHTS waarbij slechts 46% met een aangetoonde PTEN-mutatie [[Riegert-Johnson 2010<sup>133</sup>](#)]. Hierbij hebben 11/75 (14.6%) mannen Lhermitte Duclos en 24/136 (17.6%) vrouwen Lhermitte Duclos. Nieuwenhuis beschrijft een cumulatief risico van 11% bij mannen en 43.5% bij vrouwen tot 60 jaar [[Nieuwenhuis 2014<sup>127</sup>](#)]. Dit betreft patiënten met PHTS die onder andere op basis van het voorkomen van LDD als zodanig herkend zijn, waardoor dus sprake is van selectiebias. Incidentiecijfers variëren van 5/172 (2,9%) [[Pilarski 2011<sup>131</sup>](#)], 18/290 (6,2%) [[Tan 2011<sup>135</sup>](#)]. In tabel 1 zijn de in de literatuur beschreven incidentie en lifetime risk voor LDD samengevat.

**Tabel 1. Het in de literatuur beschreven risico op LDD bij PHTS**

<b>Studie</b>	<b>Opzet/Cohort</b>	<b>Incidentie/ cohort (%)</b>	<b>Cumulatieve risico (95% BI)</b>
<a href="#">[Perez-Nunez 2004<sup>130</sup></a>	Retrospectief 4 patiënten met PTEN mutatie	2/4 (50%) allen asymptomatisch	
<a href="#">[Peltier 2006<sup>129</sup></a>	Retrospectief 20 patiënten bij afdeling dermatologie na MRI	3/20 (15%) allen asymptomatisch	
<a href="#">[Robinson 2006<sup>134</sup></a>	Retrospectief 6 patiënten met LDD PTEN-mutatie onbekend	6/6 allen asymptomatisch jongste (vrouw) 17 jaar	
<a href="#">[Riegert-Johnson 2010<sup>133</sup></a>	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de	35/211 (16.6%)	32% tot 70 jaar (19-49%)



	literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)		
<a href="#">[Tan 2011<sup>135</sup>]*</a>	Prospectief gerekruteerd 3042 patiënten die aan relaxed criteria voldoen waaronder 290 mutatie dragers	18/290 (6%)	
<a href="#">[Pilarski 2011<sup>131</sup>]*</a>	Retrospectief 172 mutatie dragers	5/172 (3%)	
<a href="#">[Nieuwenhuis 2014<sup>127</sup>]</a>	Retrospectief 180 mutatie dragers	17/180 (9%)	Mannen 11% tot 60 jaar Vrouwen 43.5% tot 60 jaar

BI: betrouwbaarheidsinterval

\*: Doel van de studie was niet het bepalen van de kankerrisico's, maar het bepalen van de voorspellende waarde van de criteria op dat moment.

De kliniek kan bestaan uit langzaam toenemende cerebellaire problematiek (balansproblemen, intentietremor, geheugenproblemen en stemmingsproblemen). Door druk op de hersenstam kan uitval van hersenzenuwen ontstaan leidend tot facialisparesis, hyperacusis, vertigo, dysarthrie, dysfagie [[Hariri 2013<sup>126</sup>](#), [Nowak 2002<sup>128</sup>](#), [Prabhu 2004<sup>132</sup>](#)].

Ook kan LDD leiden tot afsluiting van de vierde ventrikel of het aquaduct waardoor een obstructiehydrocefalus met symptomen als hoofdpijn, misselijkheid, braken, dubbelzien, opticopathie, vertigo en bewustzijnsdaling. Deze symptomen kunnen in een kort tijdsbestek (uren-dagen) ontstaan [[Abel 2005<sup>125</sup>](#), [Nowak 2002<sup>128</sup>](#), [Prabhu 2004<sup>132</sup>](#)].

#### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het risico op LDD verhoogd is bij patiënten met PHTS ten opzichte van de algemene populatie.

[[Nieuwenhuis 2014<sup>127</sup>](#), [Pilarski 2011<sup>131</sup>](#), [Riegert-Johnson 2010<sup>133</sup>](#), [Tan 2011<sup>135</sup>](#)]

#### Overwegingen:

Alle studies hebben te maken met selectiebias; de indexpatiënten zijn namelijk geselecteerd op hun fenotype. Exclusie van de indexpatiënten maakt de studies te klein om betrouwbare resultaten te geven. De incidentiecijfers variëren met een factor 3 binnen de verschillende studies. Daarom zijn er geen betrouwbare getallen beschikbaar over het risico op LDD bij PHTS.

Omdat LDD zich als een hamartoom gedraagt is het niet waarschijnlijk dat vroegdiagnostiek de overleving beïnvloedt. MRI ten behoeve van surveillance wordt daarom niet geadviseerd, wel bij symptomatische patiënten. Er wordt geadviseerd om bij de jaarlijkse controle alert te zijn op klachten/verschijnselen die veroorzaakt kunnen worden door LDD.

# Surveillance: algemeen

## **Uitgangsvraag**

Welke surveillance is bij patiënten met PHTS geïndiceerd?

## **Uitgangsvraag**

Welke surveillance is bij patiënten met PHTS geïndiceerd?

## **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat bij het overwegen van surveillance per orgaan de frequentie van het voorkomen van maligniteiten bij patiënten met PHTS en de doelmatigheid van surveillance dient te worden afgewogen.

De werkgroep is van mening dat gezien de nog geringe kennis over de effectiviteit van de surveillance bij patiënten met PHTS het de voorkeur heeft om de bevindingen van de surveillance in studieverband te registreren.

## **Literatuurbespreking:**

Welke surveillance is bij patiënten met PHTS geïndiceerd?

Er zijn geen gerandomiseerde studies over het effect van surveillance of preventieve operatie bij PHTS die een verbeterde survival hebben aangetoond. De artikelen van Tan [2012], Bubien [2013], Farooq [2010] en Fistarol [2002] gaan in op surveillance bij PHTS [[Bubien 2013](#)<sup>136</sup>, [Farooq 2010](#)<sup>137</sup>, [Fistarol 2002](#)<sup>138</sup>, [Tan 2012](#)<sup>140</sup>]. Een vergelijking van de verschillende aanbevelingen wordt bemoeilijkt door onderlinge accentverschillen. De Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO) van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en de Stichting ter Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) hebben in 2010 het document 'Erfelijke tumoren, richtlijnen voor diagnostiek en preventie' [[Richtlijnenboek StOET/VKGN](#)] de consensus based controleadviezen bij het Cowden syndroom als volgt weergegeven:

- Voor vrouwen halfjaarlijks borstonderzoek door specialist vanaf 25 jaar, jaarlijks MRI vanaf 25 jaar (of 5 jaar jonger dan de jongste patiënt) en mammografie vanaf 30 jaar.
- Voor mannen en vrouwen: jaarlijks onderzoek op schildklierafwijkingen vanaf 18 jaar (of 5 jaar jonger dan de jongste patiënt), inclusief palpatie van de schildklier, bloedonderzoek op TSH, T4 en eventueel echografisch onderzoek van de schildklier.

Met de klinisch genetici is afgesproken patiënten vanaf 40 jaar eenmaal per 6 jaar colonoscopie te adviseren of afhankelijk van de bevindingen frequenter.

## **Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat bij het overwegen van surveillance de frequentie van het voorkomen van maligniteiten bij PHTS en de doelmatigheid van surveillance per orgaan dient te worden afgewogen.

## **Overwegingen:**

De huidige aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschrijvingen en risicogetallen in de voorgaande modules over maligne en benigne verschijnselen per orgaan, waarbij tevens gekeken wordt naar de volgende voorwaarden voor doelmatige surveillance:

- De tumor moet voldoende vaak voorkomen (incidentie) in de te onderzoeken populatie.
- De kans dat met de methode van surveillance een tumor wordt gevonden moet voldoende groot zijn (voldoende hoge detectiekans). Het aantal foutpositieve en foutnegatieve resultaten moet zoveel mogelijk beperkt worden (hoge sensitiviteit en specificiteit).
- De kans dat vroege behandeling van een met surveillance gevonden tumor de prognose verbetert, moet voldoende groot zijn.

## **[richtlijn Mammacarcinoom]**

Omdat er geen gerandomiseerde studies over het effect van surveillance of preventieve operatie bij PHTS beschikbaar zijn is het van belang om prospectief de bevindingen bij controles te registreren in een database met zoveel mogelijk patiënten.

Op de landelijke patiëntendag van 22 maart 2014 is de vraag gesteld of men toestemming zou geven voor een dergelijke registratie en hier werd unaniem positief op gereageerd.

## Surveillance mamma

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van de mamma wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van de mamma wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat vrouwelijke patiënten met PHTS in aanmerking komen voor de volgende surveillance op mammacarcinoom:

- vanaf 25-60 jaar jaarlijks lichamelijk onderzoek en MRI van de mammae
- vanaf 30-75 jaar jaarlijks mammografie

De werkgroep is van mening dat surveillance bij patiënten met PHTS bij voorkeur dient te worden uitgevoerd door een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren.

Afhankelijk van de beoordeelbaarheid van het mammogram kan bij 60-75 jarige patiënten eventueel worden volstaan met een twee-jaarlijkse mammografie in het ziekenhuis waar de patiënte onder behandeling is, of via het bevolkingsonderzoek.

De werkgroep is van mening dat met de vrouwelijke patiënt met PHTS de mogelijkheid van bilaterale profylactische mastectomie en de reconstructiemogelijkheden moet worden besproken. Hierbij dient te worden aangegeven dat in tegenstelling tot bij BRCA-genmutatiedraagsters de effectiviteit van deze maatregel bij patiënten met PHTS niet is aangetoond. Na profylactische chirurgie is er geen indicatie meer voor surveillance op mammacarcinoom.

De werkgroep is van mening dat met de vrouwelijke patiënt met PHTS besproken dient te worden dat het bewijs van het preventieve effect van surveillance en bilaterale profylactische mastectomie minder duidelijk is dan bij BRCA-genmutatiedraagsters, omdat er met patiënten met PHTS veel minder ervaring is opgedaan.

De werkgroep is van mening dat de patiënt aanvullend geïnformeerd dient te worden over de waarde van borstzelfonderzoek. Borstzelfonderzoek kan in overweging gegeven worden aan de individuele patiënt.

De werkgroep is van mening dat het risico op mammacarcinoom bij mannelijke patiënten met PHTS onder de screeningsdrempel ligt en adviseert daarom geen surveillance.

### **Literatuurbespreking:**

Welke surveillance van de mamma wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

De risico's op mammacarcinoom bij PHTS variëren van 65-85% en de leeftijd van optreden in geselecteerde patiëntengroepen (zie module [Risico's op kanker](#)) is vergelijkbaar met vrouwelijke mutatiedraagsters van het *BRCA1* en *BRCA2* gen [[richtlijn Mammacarcinoom](#)], met dien verstande dat de risicogedragingen bij PHTS minder robuust zijn.

De surveillance van BRCA-genmutatiedraagsters met MRI en mammografie heeft zich ten minste een decennium bewezen als goed uitvoerbaar met acceptabele accuratesse, met aanwijzingen dat hiermee de mortaliteit door mammacarcinoom kan worden verlaagd [[richtlijn Mammacarcinoom](#), [Rijnsburger 2010<sup>145</sup>](#)].

Voor benigne mammapathologie wordt surveillance niet geadviseerd, zie module Surveillance.

Mammacarcinoom bij mannen is in de grotere cohortstudies van Tan [2012], Bubien [2013] en Nieuwenhuis [2014] niet beschreven, maar dit sluit niet uit dat het risico op mammacarcinoom bij een mannelijke PHTS-mutatiedrager ook verhoogd is. Dit risico is evenwel nog steeds te laag om in aanmerking te komen voor surveillance [[Bubien 2013<sup>142</sup>](#), [Nieuwenhuis 2014<sup>144</sup>](#), [Tan 2012<sup>146</sup>](#)].

### **Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat vrouwen met PHTS in aanmerking komen voor de surveillance op mammacarcinoom buiten het bevolkingsonderzoek om, op een wijze vergelijkbaar met de surveillance van BRCA-genmutatiedraagsters.

[[richtlijn Mammacarcinoom](#), [Richtlijnenboek StOET/VKGN](#)]

De werkgroep is van mening dat het risico op mammacarcinoom bij mannelijke patiënten met PHTS onder de screeningsdrempel ligt.

### **Overwegingen:**

Het mammacarcinoom komt voldoende vaak voor bij PHTS zoals beschreven in de geselecteerde cohortstudies (lifetime risk 65-85%) om surveillance te rechtvaardigen. De methode van surveillance voor de groep vrouwen met een sterk verhoogd risico op mammacarcinoom is goed gedocumenteerd en heeft een acceptabele sensitiviteit en specificiteit. Gezien het feit dat PHTS zo weinig voorkomt heeft het sterk de voorkeur dat surveillance plaatsvindt op een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met een gestructureerd multidisciplinair overleg.

Bij BRCA-genmutatiedraagsters wordt geadviseerd om informatie te geven over de mogelijkheid van profylactische mastectomie en reconstructie [[Richtlijnenboek StOET/VKGN](#)]. Hoewel de risicogetallen bij PHTS met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden in verband met selectiebias kan afhankelijk van de individuele situatie ook bij de patiënt met PHTS een preventieve operatie overwogen worden. Het restrisico op mammacarcinoom is < 5% na profylactische chirurgie waarna er geen indicatie meer is voor mammacontrole [[Richtlijnenboek StOET/VKGN](#)].

Over het borstzelfonderzoek is bekend dat borstkanker die op deze wijze is ontdekt geen betere prognose heeft dan borstkanker die op een andere wijze is ontdekt in de algemene populatie. Voor de vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom is de waarde van borstzelfonderzoek onvoldoende uitgezocht. Kennis van het eigen lichaam kan wel een belangrijke functie hebben bij het herkennen van afwijkingen in de borst, waardoor de termijn tussen het eerste symptoom en de behandeling zo kort mogelijk is.

[[Richtlijnenboek StOET/VKGN](#)].

## **Surveillance schildklier**

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van de schildklier wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van de schildklier wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat patiënten met PHTS in aanmerking komen voor surveillance op schildklier carcinoom, door een internist(-endocrinoloog) met expertise op het gebied van schildklier aandoeningen, bij voorkeur in een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren.

De werkgroep adviseert de volgende surveillance bij patiënten met PHTS in de polikliniek erfelijke/familiaire tumoren:

< 18 jaar:

- Vanaf moment van diagnose jaarlijks palpatie en/of echografie van de schildklier.
- Bij afwijkingen wordt geadviseerd te verwijzen naar (kinder)endocrinoloog.

≥ 18-jarige leeftijd:

- jaarlijks palpatie van de schildklier.
- 1 x per 1-2 jaar echografie van de schildklier voor beoordeling van schildkiernodi (aspect en groei).
- jaarlijks bepalen van het serum TSH gehalte.

De werkgroep is van mening dat bij afwijkende bevindingen tijdens surveillance bij patiënten met PHTS de aanbevelingen uit de richtlijn Schildklierfunctiestoornissen en [richtlijn Schildklier carcinoom](#) moeten worden gevolgd.

### Literatuurbespreking:

Welke surveillance van de schildklier wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

De cumulatieve risico's op schildkliercarcinoom variëren tussen 6% op 60-jarige leeftijd voor mannen en 38% op 70-jarige leeftijd voor mannen en vrouwen bij PHTS, waarbij het risico al vanaf jonge leeftijd toeneemt (zie module [Risico's op kanker](#)).

Daarnaast is er een verhoogde kans op benigne schildklierafwijkingen en schildklierfunctiestoornissen vanaf jonge leeftijd, zie module [Risico op benigne neoplasieën](#). De leeftijden waarop schildkliercarcinoom voorkomt variëren in de literatuur en is al bij een patiënt van 6 jaar oud beschreven [[Smith 2011<sup>151</sup>](#)].

Uchino [[Uchino 2004<sup>152</sup>](#)] beschrijft surveillance met echografie van de schildklier bij 149 asymptomatische personen uit 53 families met familiair non medullair schildkliercarcinoom. Bij de eerste surveillance bleken 15 personen schildkliercarcinoom te hebben waarbij zes personen (43%) lymfkliermetastasen hadden. Zij adviseren bij eerstegraads verwanten van personen met schildkliercarcinoom uit een familie met non medullair schildkliercarcinoom jaarlijks echografie van de schildklier met als doel vroegdiagnostiek.

Sadowski [[Sadowski 2013<sup>150</sup>](#)] beschrijft surveillance van de schildklier bij 15 families met non medullair schildkliercarcinoom, waarbij ze de tumoren van de symptomatisch ontdekte tumoren (de indexpersonen uit de families, n=14) vergelijken met de door surveillance ontdekte schildkliercarcinomen (n=15). Zij stellen een jongere leeftijd van diagnose vast (35 jaar) en minder vaak extrathyroïdale uitbreiding (0/15) bij de door surveillance ontdekte schildkliercarcinomen vergeleken met de indexpersonen met schildkliercarcinoom (gemiddelde leeftijd 44 jaar en 5/13 extrathyroïdale uitbreiding).

De benigne schildklierandoeningen (thyroïditis, multinodulair struma) kunnen gepaard gaan met schildklierdysfunctie. Een afwijking in de schildklierhormoonhuishouding is te onderzoeken met het bepalen van het serum TSH-gehalte. Een TSH-concentratie binnen de referentiewaarden sluit een schildklierfunctiestoornis vrijwel uit (negatief voorspellende waarde 99,7%) [[richtlijn Schildklierfunctiestoornissen NIV](#)].

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten uit families met familiair schildkliercarcinoom een tijdens surveillance ontdekt schildkliercarcinoom minder extrathyroïdale uitbreiding heeft vergeleken met schildkliercarcinoom dat bij symptomatologie wordt ontdekt.

[[Sadowski 2013<sup>150</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat patiënten met PHTS in aanmerking komen voor surveillance op schildkliercarcinoom en daarnaast periodieke controle van de schildklierfunctie.

[[richtlijn Schildkliercarcinoom](#), [richtlijn Schildklierfunctiestoornissen NIV](#)]

### Overwegingen:

Het schildkliercarcinoom komt voldoende vaak voor bij PHTS om surveillance te rechtvaardigen. Omdat PHTS zo weinig voorkomt heeft het de voorkeur surveillance plaats te laten vinden op een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met een gestructureerd multidisciplinair overleg. Mortaliteitsdaling is niet aangetoond, maar er zijn wel aanwijzingen dat door surveillance ontdekte schildkliercarcinomen in een gunstiger stadium worden ontdekt. De methoden die gebruikt worden bij surveillance zijn lichamelijk onderzoek en echografie. Deze hebben een acceptabele sensitiviteit en specificiteit. Bovendien is echografie van de schildklier een niet-invasief onderzoek, dat goed bij kinderen en volwassenen kan worden uitgevoerd. Bij snel groeiende afwijkingen en bij echografisch verdachte nodi dient FNA (Fine Needle Aspiration) overwogen te worden. Bij kinderen met PHTS jonger dan 18 jaar is het meestal voldoende om periodiek fysisch diagnostisch onderzoek van de schildklier te verrichten, waarbij alleen in geval van mogelijke symptomen van schildklierdysfunctie of schildkliernodus aanvullend biochemisch en beeldvormend onderzoek zal moeten worden uitgevoerd.

- Bij verdenking op schildklierdysfunctie volstaat in eerste instantie bepaling van TSH. Alleen als deze afwijkend is, is nader biochemisch onderzoek geïndiceerd. Zie Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen, revisie 2012.
- Verschillende artikelen beschrijven de mogelijkheid van preventieve thyreoïdectomie. De werkgroep is van mening dat er geen reden is voor een profylactische thyreoïdectomie bij elke patiënt met PHTS vanwege de grote groep die geen carcinoom ontwikkelt en euthyreood zal blijven.
- De werkgroep is van mening dat bij indicatiestelling voor operatieve behandeling bij een patiënt

met PHTS bijvoorbeeld in verband met mechanische klachten van een benigne schildklierandoening een totale thyreoïdectomie overwogen kan worden.

- Het is te verwachten dat door betere registratie van PHTS-patiënten in de toekomst meer inzicht wordt verkregen met betrekking tot prevalentie en methoden van surveillance.

## Surveillance colon

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van het colon wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance van het colon wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat patiënten met PHTS vanaf 40 jaar in aanmerking komen voor surveillance op colorectaal carcinoom, door 1 x per 5 jaar een colonoscopie te verrichten, bij voorkeur gecoördineerd door een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren. Geadviseerd wordt om alle poliepen in te sturen voor onderzoek door de patholoog.

De werkgroep is van mening dat met de patiënt met PHTS besproken moet worden dat het bewijs van effectiviteit van surveillance nog te wensen overlaat, doordat de risicoberekeningen een spreiding vertonen en doordat er nog maar weinig ervaring is opgedaan met PHTS.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met PHTS waarbij adenomateuze en 'serrated' poliepen zijn gevonden, de adviezen in de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance](#) gelden.

### **Literatuurbespreking:**

Welke surveillance van het colon wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

De cumulatieve risico's op colorectaal carcinoom in geselecteerde patiëntcohorten variëren tussen 10-20% (zie module [Risico's op kanker](#)). Het cumulatieve risico op goedaardige poliepen bedroeg 70% op de leeftijd van 60 jaar. De meeste poliepen waren hamartomen. Minder vaak werden ganglioneuromen, adenomen, juveniele poliepen, leiomyomen, lipomen, neurofibromen en hyperplastische poliepen gezien (zie Risico op benigne neoplasieën).

De meta-analyse van Barrow toont aan dat surveillance met colonoscopie resulteert in vermindering van voorkomen van colorectaal carcinoom en vermindering van mortaliteit bij andere syndromen met een verhoogd risico op colorectaal carcinoom, namelijk Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) en het Lynch Syndroom [[Barrow 2013](#)<sup>153</sup>].

### **Conclusies:**

Het is aannemelijk dat bij erfelijke syndromen met verhoogde kans op coloncarcinoom, namelijk FAP en Lynch Syndroom surveillance door middel van colonoscopie resulteert in een verlaging van de mortaliteit. [[Barrow 2013](#)<sup>153</sup>]

De werkgroep is van mening, dat patiënten met PHTS in aanmerking komen voor periodieke surveillance op coloncarcinoom.

### **Overwegingen:**

Het colorectaal carcinoom komt bij PHTS voldoende vaak voor om surveillance te rechtvaardigen: frequenter dan in de algemene populatie en ook daar wordt al gestart met screening. De richtlijn erfelijk darmkanker hanteert een relatief risico van drie als indicatie voor surveillance hetgeen in de geselecteerde cohortstudies van Nieuwenhuis, Bubien en Tan aan de orde is [[Bubien 2013](#)<sup>154</sup>, [Nieuwenhuis 2012](#)<sup>155</sup>, [Tan 2012](#)<sup>157</sup>]. Er zijn diverse methoden van surveillance; colonoscopie is een invasieve methode met complicatie-risico's, maar goed gedocumenteerd. In andere patiëntcohorten met een verhoogd risico op darmkanker is mortaliteitsdaling bij colonoscopie aangetoond. Gezien het feit dat PHTS zo weinig voorkomt heeft het de voorkeur om surveillance plaats te laten vinden op een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren

met een gestructureerd multidisciplinair overleg. In de literatuur zijn patiënten met PHTS beschreven met colorectaal carcinoom voor de leeftijd van 40 jaar. De kans hierop is echter klein. Daarom is het advies om regulier te starten met surveillance vanaf 40 jaar. Indien echter in een familie gevallen van colorectaal carcinoom op jongere leeftijd zijn vastgesteld kan men overwegen ook eerder te starten. Het is onbekend of een carcinoom kan ontstaan uit hamartomateuze poliepen. Er wordt door de werkgroep geadviseerd om alle poliepen tijdens de colonoscopie te verwijderen. Er is een verhoogde kans op benigne colonpoliepen, waarbij de adviezen zoals weergegeven in de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance](#) gelden.

## Surveillance endometrium

### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van het endometrium geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van het endometrium geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om vrouwen met PHTS vanaf 30-jarige leeftijd te informeren over de voor- en nadelen van surveillance van het endometrium. Er kan geen duidelijke aanbeveling worden gedaan voor screening vanwege gebrek aan bewijs. Als voor surveillance wordt gekozen dan verdient transvaginale echografie en endometriumbiopsie (pipelle) de voorkeur.

### **Literatuurbespreking:**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van het endometrium geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

Het risico op uterusmyomen is hoog bij PHTS, maar mogelijk gelijk aan het risico bij de algemene populatie (zie module [Risico op benigne neoplasieën](#)). Het cumulatieve risico op endometriumcarcinoom bij PHTS is verhoogd van 21-28% in studies met selectiebias en neemt toe vanaf 30-jarige leeftijd bij de studies van Tan [[Tan 2012](#)<sup>162</sup>] en Nieuwenhuis [[Nieuwenhuis 2014](#)<sup>160</sup>] terwijl de leeftijd van de drie vrouwen in de studie van Bubien [[Bubien 2013](#)<sup>158</sup>] tussen 33 en 51 jaar lag.

In de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#) over vrouwen met het Lynch-syndroom die ook een verhoogde kans op endometriumcarcinoom hebben zijn de volgende conclusies opgenomen:

- Er zijn aanwijzingen dat (jaarlijkse) surveillance van het endometrium middels transvaginale echoscopie premaligne laesies van het endometrium kan opsporen.
- Surveillance is effectiever wanneer naast transvaginale echoscopie ook endometriumbiopsie (pipelle) wordt verricht.

De aanbeveling die gegeven wordt is dat vrouwen voorlichting dienen te krijgen over de mogelijkheden en beperkingen van surveillance op endometriumcarcinoom en dat zij voorlichting moeten krijgen over de vroege symptomen. Strikte advisering voor of tegen surveillance is op grond van de beperkte literatuur niet rationeel. In geval van surveillance is de effectiviteit van jaarlijkse endometriumbiopsie hoger dan van uitsluitend transvaginale echoscopie [[Renkonen-Sinisalo 2007](#)<sup>161</sup>].

### **Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat bij vrouwelijke patienten met PHTS jaarlijkse transvaginale echoscopie en pipelle vanaf een leeftijd van 30 jaar zou kunnen leiden tot de detectie van een premaligne laesie van het endometrium (atypische hyperplasie).

[[Renkonen-Sinisalo 2007](#)<sup>161</sup>]

### **Overwegingen:**

Het risico op endometriumcarcinoom is bij PHTS lager dan bij Lynch-syndroom en bovendien is er geen verhoogd risico op ovariumcarcinoom bij PHTS en wel bij het Lynch-syndroom.

Het ondergaan van endometriumbiopsie wordt als een grotere belasting ervaren dan echoscopisch

onderzoek van het endometrium [[Elmasry 2009](#)<sup>159</sup>].

De pro's van surveillance zijn: de mogelijkheid van het vaststellen van een premaligne laesie en de mogelijkheid van het vaststellen van een vroege diagnose endometriumcarcinoom. De contra's zijn: een kleine a priori kans om te overlijden aan endometriumcarcinoom, de psychologische last (spanning) van het ondergaan van surveillance en de fysieke last van het ondergaan van surveillance met name bij endometriumbiopsie [[Vasen 2013](#)<sup>163</sup>].

Gezien het feit dat PHTS zo weinig voorkomt heeft het de voorkeur dat surveillance plaatsvindt op een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met een gestructureerd multidisciplinair overleg.

## Surveillance nieren

### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de nieren geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de nieren geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat surveillance van de nieren bij patiënten met PHTS niet moet worden geadviseerd (tenzij in studieverband).

### **Literatuurbespreking:**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de nieren geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

In de module over de risico's op kanker bij PHTS is in tabel 6 weergegeven dat de risico's op niercelcarcinoom niet consistent zijn. Tan beschrijft een cumulatief risico van 34%, terwijl Nieuwenhuis lagere risico's weergeeft op de leeftijd van 60 jaar, namelijk 2.3% voor mannen en 8.5% voor vrouwen [[Nieuwenhuis 2014](#)<sup>169</sup>, [Tan 2012](#)<sup>171</sup>].

Mester beschrijft 219 patiënten met PHTS en vindt bij negen patiënten een niercelcarcinoom, zes patiënten met een papillair en drie (waarvan één bilateraal) met een chromofoob niercelcarcinoom [[Mester 2012](#)<sup>168</sup>]. De leeftijden varieerden van 11 tot 64 jaar (mediaan 49, gemiddelde 45). Mester adviseert vanaf 40 jaar elke twee jaar nieronderzoek of frequenter bij klachten zoals hematurie. Echografie is niet sensitief, Mester adviseert CT of MRI en verwijst hierbij naar het artikel van Choyke [[Choyke 1997](#)<sup>165</sup>]. Choyke beschrijft een surveillance met echo en CT van de nieren bij 78 personen met aanleg voor hereditair papillair niercelcarcinoom, waarbij 17 patiënten niercelcarcinoom ontwikkelden. Van deze tumoren was 45% zichtbaar op de echo. Bij drie personen is MRI verricht en deze resultaten waren vergelijkbaar met CT [[Choyke 1997](#)<sup>165</sup>].

In de landelijke richtlijn [Niercelcarcinoom](#) is het volgende over surveillance opgenomen:

Er is geen rol weggelegd voor het routinematig screenen van (een deel van) de algemene populatie op een sporadisch voorkomend niercelcarcinoom. Dit geldt niet voor de personen met een erfelijk niertumorsyndroom; deze personen dienen jaarlijks gecontroleerd te worden middels echo of MRI op het voorkomen en ontstaan van solide of cysteuze laesies in de nieren.

De richtlijn Erfelijk niercelcarcinoom laat zich niet uit over een specifieke surveillance bij papillair niercelcarcinoom. De richtlijn geeft aan dat er in de literatuur geen duidelijkheid bestaat over wat de meest effectieve surveillance is bij erfelijke aanleg voor niertumoren. Het is niet duidelijk met welke intervallen gescreend moet worden en met welke onderzoeken (echografie, CT-scan, MRI, combinatie). Zij geven een specifieke aanbeveling, namelijk RIP's tot drie cm vervolgen en daarna nefronsparend opereren voor personen met Von Hippel-Lindau syndroom en geven aan dat dit waarschijnlijk ook geldt voor andere erfelijke tumorsyndromen gebaseerd op bevindingen van Herring [[Herring 2001](#)<sup>166</sup>]. In deze studie zijn patiënten met een erfelijke aanleg voor niercelcarcinoom vervolgd en bij een RIP van drie cm nefronsparend geopereerd. Na een mediane follow up van 80 maanden werden er geen metastasen geconstateerd. Omdat patiënten met PHTS niet voorkomen in deze studie wordt deze aanbeveling voorsnog niet overgenomen. Ook Smaldone beschrijft surveillance van kleine RIP's van nieren zonder meteen operatief ingrijpen [[Smaldone 2013](#)<sup>170</sup>].

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met PHTS een verhoogde kans op niercelcarcinoom hebben met name



van het papillaire type, maar deze risico's zijn niet eenduidig.

[[Mester 2012<sup>168</sup>](#), [Nieuwenhuis 2014<sup>169</sup>](#), [Tan 2012<sup>171</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat het onvoldoende duidelijk is of patiënten met PHTS baat hebben bij surveillance van de nieren.

#### **Overwegingen:**

De werkgroep is van mening dat het voorkomen van niercelcarcinoom in twee van de drie grote cohortstudies laag frequent is (n=4/180 bij Nieuwenhuis [[Nieuwenhuis 2014<sup>169</sup>](#)] en n=3/146 bij Bubien [[Bubien 2013<sup>164</sup>](#)]). Er is eerst meer onderzoek nodig om de incidentie van niercelcarcinoom dat in het cohort van Tan beschreven is met een cumulatief risico van 35% te bevestigen om surveillance van de nieren te rechtvaardigen. Screeningsmethoden als CT-scan en MRI van de nieren kunnen aanleiding geven tot additionele en foutpositieve bevindingen, waarvoor aanvullende onderzoeken moeten worden uitgevoerd, hetgeen psychologisch belastend is voor de patiënt. Overwogen kan worden de kleine ruimte innemende processen (< 3 cm) in de nieren te vervolgen in plaats van te opereren. Er is hiermee nog geen ervaring opgedaan bij patiënten met PHTS. Prospectieve surveillance data zijn noodzakelijk of de door surveillance gedetecteerde niercelcarcinomen in een prognostisch gunstiger stadium worden ontdekt. Mortaliteitsdaling als gevolg van surveillance is niet aangetoond.

## **Surveillance huid**

#### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de huid geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

#### **Uitgangsvraag**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de huid geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

#### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat surveillance op maligne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS niet nodig is.

De werkgroep is van mening dat overwogen kan worden om de patiënt met PHTS instructie te geven voor zelfonderzoek van de huid en aan de patiënt te vragen nieuwe afwijkingen te melden bij de behandelend arts.

#### **Literatuurbespreking:**

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de huid geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

Benigne huidafwijkingen komen zeer frequent voor, zie module [Risico op benigne neoplasieën](#). Er bestaat bij deze verschijnselen geen verhoogde kans op maligniteit. Wel kan bij klachten of om esthetische redenen worden verwezen naar de dermatoloog voor behandeling.

Tan beschrijft in zijn cohort een lifetime risk van 6% en een SIR van 8 op melanoom waarbij het risico toeneemt vanaf 30-jarige leeftijd [[Tan 2012<sup>174</sup>](#)]. Ook Bubien beschrijft een verhoogd risico op melanoom.

Tan en Bubien adviseren een jaarlijks dermatologisch onderzoek vanaf moment van diagnose [[Bubien 2013<sup>172</sup>](#), [Tan 2012<sup>174</sup>](#)].

De [richtlijn Melanoom](#) geeft aan dat er in families met Familiäre Atypische Multiple Mole Melanoom syndroom geen bewijs is dat de sterfte aan melanoom afneemt door periodieke surveillance maar dat er wel dunnere tumordiktes worden gerapporteerd bij gescreende familieleden. Deze richtlijn adviseert families met een sterk verhoogd risico, namelijk met Familiäre Atypische Multiple Mole Melanoom syndroom, jaarlijks dermatologisch onderzoek vanaf 12-jarige leeftijd [[richtlijn Melanoom](#)]. De richtlijn geeft daarnaast weer dat de relatieve risico's bij personen met > 100 naevi of met meer dan 5 atypische naevi respectievelijk 7 en 6.4 is. Bij hen wordt er eenmaal per jaar controle in overweging gegeven in overleg met de patiënt (relatieve indicatie). Hierbij vindt overleg plaats met de patiënt of hij periodiek gecontroleerd wil worden of dat hij zelf zijn huid/moedervlekken wil controleren en terugkomen als er een moedervlek verandert. De patiënt moet bij de laatste optie wel worden geïnstrueerd over zelfonderzoek.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat er een licht verhoogde kans is op melanoom bij PHTS.

De werkgroep is van mening dat patiënten met PHTS niet in aanmerking komen voor periodieke surveillance op melanoom, omdat er geen bewijs is van mortaliteitsdaling door regelmatig poliklinisch huidonderzoek verricht door een dermatoloog, ook niet bij groepen met een sterk verhoogd risico op melanoom. Instructie voor zelfonderzoek kan bijdragen tot de herkenning van een melanoom.

[\[richtlijn Melanoom\]](#)

## Surveillance ontwikkelingsachterstand

### **Uitgangsvraag**

Wat is het risico op ontwikkelingsachterstand bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance?

### **Uitgangsvraag**

Wat is het risico op ontwikkelingsachterstand bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance?

### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd de patiënt met PHTS of de ouders, verzorgers of naasten van de patiënt te informeren dat er een verhoogde kans is op een psychomotorische ontwikkelingsachterstand en afwijkingen in het autistische spectrum.

De werkgroep is van mening dat de ontwikkeling van kinderen met PHTS jaarlijks met doelgerichte anamnese en lichamelijk onderzoek vervolgd dient te worden. Hierbij dient men alert te zijn op de andere verschijnselen die kunnen voorkomen bij PHTS.

De werkgroep is van mening dat de behandeling van een psychomotorische ontwikkelingsachterstand en afwijkingen in het autistische spectrum bij patiënten met PHTS niet anders is dan in de algemene populatie.

### **Literatuurbespreking:**

Wat is het risico op ontwikkelingsachterstand bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance?

In door Pilarski aangehaalde studies bij PTEN-mutatiedragers was bij 12-20% sprake van mentale retardatie [[Hanssen 1995<sup>177</sup>](#), [Lachlan 2007<sup>178</sup>](#), [Parisi 2001<sup>180</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>182</sup>](#)]. Ongeveer 50% heeft motorische en spraakstoornissen, bij normale intelligentie [[Parisi 2001<sup>180</sup>](#)]. In de algemene populatie is bij ongeveer 3% sprake van mentale retardatie.

Butler beschrijft dat bij 18 kinderen met autisme en macrocefalie er bij 3 (17%) een mutatie in het PTEN-gen gevonden is [[Butler 2005<sup>176</sup>](#)]. In een andere publicatie van McBride wordt beschreven dat 7/99 (7%) van patiënten met autisme en 8/100 (8%) van patiënten met ontwikkelingsachterstand een PTEN-mutatie heeft, allen hadden macrocefalie [[McBride 2010<sup>179</sup>](#)].

Net als alle verschijnselen bij PHTS zijn de leerproblemen heel variabel. Vanwege deze potentiële problemen op de kinderleeftijd wordt een doelgerichte anamnese, algemeen en neurologisch lichamelijk onderzoek en psychologisch onderzoek geadviseerd [[Bubien 2013<sup>175</sup>](#), [Tan 2012<sup>183</sup>](#)].

Parisi beschrijft daarnaast dat postnatale overgroei, een hoog palatum, hypermobiliteit van de gewrichten en hypotonie onderdeel zijn van het spectrum van verschijnselen van PHTS [[Parisi 2001<sup>180</sup>](#)]. Piccione beschrijft een breed spectrum aan verschijnselen bij kinderen met PHTS; onder andere overgroei, macrocefalie, oogafwijkingen, haemangiomen, lipomen, gastrointestinale poliepen, mucocutane afwijkingen, pigmentatie van de glans penis, café au lait vlekken, arterioveneuze en andere vaatafwijkingen, schildklierafwijkingen, autisme, cognitieve, spraak en motorische ontwikkelingsachterstand, coördinatiestoornis, epilepsie, hoog palatum, scoliose, gewrichtshypermobiliteit, pectus excavatum en pes planus [[Piccione 2013<sup>181</sup>](#)].

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met PHTS een verhoogde kans op een psychomotorische ontwikkelingsachterstand hebben. [[Hanssen 1995<sup>177</sup>](#), [Lachlan 2007<sup>178</sup>](#), [Parisi 2001<sup>180</sup>](#), [Pilarski 2013<sup>182</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met PHTS een verhoogde kans op afwijkingen in het autistische spectrum hebben.

[[Butler 2005<sup>176</sup>](#), [McBride 2010<sup>179</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met PHTS een verhoogde kans op een breed spectrum van andere verschijnselen hebben, onder andere hypotonie en hypermobiliteit van de gewrichten.

[[Parisi 2001<sup>180</sup>](#), [Piccione 2013<sup>181</sup>](#)]

**Overwegingen:**

Andere belangrijke kenmerken van PHTS op de kinderleeftijd kunnen zijn: hoog geboortegewicht, vaatanomalieën, myopathie en overstreikbaarheid van de gewrichten, een pectus excavatum en scoliose. Daarnaast is een breed spectrum aan andere verschijnselen bij PHTS beschreven. Het is daarom van belang om bij de jaarlijkse controle een algemeen lichamelijk onderzoek te verrichten.

# Behandeling

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## mTOR-remmers

### Uitgangsvraag

Worden mTOR-remmers geadviseerd bij patiënten PHTS?

### Uitgangsvraag

Worden mTOR-remmers geadviseerd bij patiënten PHTS?

### Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat vrouwen met PHTS en hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom in principe in aanmerking komen voor behandeling met mTOR-remmer everolimus in combinatie met exemestane conform de huidige indicatie voor patiënten met hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom na progressie op een niet-steroidale aromataseremmer.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met PHTS PI3K-remmers vooralsnog geen plaats in de behandeling hebben.

## Literatuurbespreking:

Worden mTOR-remmers geadviseerd bij patiënten PHTS?

Verlies van PTEN-functie leidt tot activatie van de fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-K) / mammalian target of rapamycin (mTOR) signaal transductieroute, hetgeen leidt tot het stimuleren van (tumor-)celproliferatie en het remmen van apoptose. Bij ongeveer 50% van de sporadische mammacarcinomen is sprake van activatie van de PTEN/PI3K-sigtaaltransductieroute, waarbij in ongeveer 29%-50% sprake is van verlies van PTEN-functie [[Hernandez-Aya 2011](#)<sup>184</sup>, [Lopez-Knowles 2010](#)<sup>187</sup>]. Deze observatie heeft geleid tot de ontwikkeling van diverse PI3K-remmers voor therapeutische toepassing, onder andere bij het mammacarcinoom. In xenograft modellen met een activerende PI3K-mutatie is de combinatie van een anti-oestrogeen met een PI3K-remmer effectiever dan één van beide middelen apart [[Miller 2011](#)<sup>189</sup>]. Buiten deze studie zijn er geen andere studies die exclusieve effectiviteit van deze groep middelen in tumoren met een geactiveerde PI3K-sigtaaltransductieroute beschrijven. Een fase 1-studie met een expansiefase waarin alleen patiënten met een PI3K-geactiveerde tumor (hetzij met PI3K-mutatie hetzij met PTEN-verlies) werden geïncludeerd liet een respons kans zien van 3/66 en een ziektestabilisatie bij 30/66 patiënten. De rol van de PI3K-status bij patiënten met mammacarcinoom is nog onvoldoende duidelijk. De BOLERO-2 trial heeft een toename van progressie vrije periode aangetoond van de combinatie van de mTOR-remmer everolimus in combinatie met een aromatase-remmer exemestane vergeleken met exemestane en placebo bij gemetastaseerd hormoon gevoelig mammacarcinoom na eerdere progressie op een niet-steroidale aromataseremmer [[Yardley 2013](#)<sup>191</sup>]. Bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom is toevoeging van een mTOR-remmer aan hormonale therapie inmiddels onderdeel van de beschikbare behandelopties.

Een retrospectieve biomarkerstudie bij patiënten die aan de registratiestudie deelnamen liet geen verschil in effectiviteit zien bij patiënten met een geactiveerde PI3K-sigtaaltransductieroute vergeleken met patiënten met een intacte PI3K-route [[Hortobagyi 2013](#)<sup>185</sup>].

Op de website [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) is 1 klinische trial te vinden (inclusie gesloten) waarbij mTOR inhibitors gebruikt zijn bij 18 personen met PHTS. De bevindingen zijn nog niet gepubliceerd, de bijwerkingen zijn wel te vinden op [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Patiënten met kanker kregen een hogere dosering in vergelijking tot patiënten zonder kanker.

Schmid publiceert een studie waarbij cellen van een lipoom verkregen van een patiënt met PHTS in vitro werden behandeld met verschillende specifieke middelen uit de mTOR-, waaronder sirolimus, en uit de PI3K-sigtaaltransductieroute met een afname van de groeisnelheid van de cellen [[Schmid 2014](#)<sup>190</sup>]. Door Marsh en Iacobas wordt een remmend effect beschreven van een mTOR-inhibitor (rapamycine) op uitgebreide en snel progressieve hamartomen bij een kind met PHTS veroorzaakt door een PTEN-mutatie [[Iacobas 2011](#)<sup>186</sup>, [Marsh 2008](#)<sup>188</sup>].

Vershillende PI3K-inhibitoren worden momenteel onderzocht bij diverse subgroepen en in diverse combinaties bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Deze groep middelen maakt vooralsnog geen onderdeel uit van de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Er zijn geen data beschikbaar over toepassing bij patiënten met PHTS en derhalve wordt deze groep middelen niet geadviseerd.

### **Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn die ondersteunen dat PI3K-remmers een plaats hebben in de reguliere behandeling van PHTS.

[[Yardley 2013<sup>191</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat een mTOR-inhibitor everolimus, die inmiddels onderdeel is van de reguliere behandeling van patiënten met een hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom, in deze hoedanigheid ook voor vrouwen met PHTS en hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom te overwegen is.

### **Overwegingen:**

Vershillende onderzoeksgroepen hebben de relatie onderzocht tussen de activatie van de PI3K-siginaaltransductieroute en respons op een mTOR-inhibitor in combinatie met hormonale therapie. Diverse onderdelen van de PI3K/AKT-route zijn hierbij onderzocht, waaronder de PIK3CA mutatie-status. PTEN is in deze analyses niet meegenomen. Hoewel de aantallen patiënten klein zijn, geven deze publicaties geen aanleiding om een hogere effectiviteit te verwachten bij patiënten met een upregulatie van de PI3K/AKT-route, hetgeen hypothetisch ook voor patiënten met PHTS zou gelden.

Behalve op hypothetische gronden zijn er vooralsnog geen andere aanwijzingen dat patiënten met PHTS gemetastaseerd mammacarcinoom exclusief baat hebben bij mTOR- of PI3K-remmers.

## **Operatie bij Lhermitte Duclose Disease (LDD)**

### **Uitgangsvraag**

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

### **Uitgangsvraag**

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat progressieve klinische symptomen bij LDD bij patiënten met PHTS een indicatie kunnen vormen voor een operatieve behandeling.

De werkgroep is van mening dat per patiënt met LDD en PHTS een afweging moet worden gemaakt tussen de voordelen en de risico's van een operatie afhankelijk van:

- de klinische symptomen,
- snelheid van progressie van klinisch symptomen,
- plaats en grootte van de LDD,
- de behoefte aan zekere PA-diagnose,
- het geschatte risico op ontstaan van een obstructiehydrocefalus en
- de wens van de patiënt.

De werkgroep is van mening dat bij LDD bij patiënten met PHTS waarbij een afwachtend beleid wordt gekozen, afhankelijk van de kliniek, elke 6-12 maanden follow-up neurologisch onderzoek en MRI verricht dient te worden.

De werkgroep raadt follow-up na operatie aan in de vorm van neurologisch onderzoek en periodieke MRI-scans.

De werkgroep is van mening dat een operatie dient plaats te vinden in een centrum waar de

neurochirurgen voldoende ervaring hebben in het verrichten van operaties aan het cerebellum.

### Literatuurbespreking:

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

Lhermitte Duclos Disease (LDD) is de naam voor een cerebellaire afwijking die bestaat uit dysplastische ganglioncellen. Deze ganglioncellen kunnen toenemen in grootte en kunnen zich daarom gedragen als een laesie die zich bevindt tussen een hamartoom en tumor. Uitgaand van de vraag of behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) leidt bij LDD bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid zijn er in de literatuur alleen case-reports, kleine cohortstudies en reviews van meerdere case-reports te vinden. Er is geen evidence based conclusie te trekken. LDD is een langzaam groeiende tumor die enerzijds geleidelijk cerebellaire problematiek geeft door verdringing van normaal cerebellair weefsel en anderzijds in vrij kort tijdsbestek kan zorgen voor het ontstaan van een obstructiehydrocefalus leidend tot intracranieële drukverhoging en indien niet behandeld tot cerebellaire inklemming en mogelijk overlijden [[Nowak 2002<sup>195</sup>](#), [Zou YH 2012<sup>198</sup>](#)].

Goto beschrijft een patiënt waarbij een expectatief beleid is gevoerd en waarbij de verdubbelingstijd 42 maanden bedroeg [[Goto 2010<sup>194</sup>](#)].

Afshar-Oromieh adviseert om bij patiënten met een cerebellaire tumor verdacht voor LDD zonder neurologische symptomen te kiezen voor een stereotactisch bipt om zo een zekere PA-diagnose te verkrijgen. Bij zekere PA-diagnose zonder neurologische klachten wordt een wait-and-see-strategie geadviseerd met MRI scans om de 6-12 maanden. Bij groei wordt een operatie geadviseerd waarbij een complete resectie met smalle marge rondom de tumor wordt geadviseerd [[Afshar-Oromieh 2010<sup>193</sup>](#)]. In een artikel van Zou wordt ook beschreven dat operatie de behandeling van keuze is, maar dat in bepaalde omstandigheden ook gekozen kan worden voor een afwachtend beleid [[Zou YH 2012<sup>198</sup>](#)].

Indien er wel neurologische symptomen aanwezig zijn dan wordt geadviseerd meteen te opereren en daarbij ook te streven naar radicale resectie met een smalle marge [[Afshar-Oromieh 2010<sup>193</sup>](#)]. Nowak en Prabhu beschrijven in hun review artikelen dat chirurgie de behandeling van keuze is. Nowak (2002) beschrijft dat meestal gekozen wordt voor de suboccipitale benadering, eventueel in combinatie met een al dan niet tijdelijke ventriculoperitoneale drain [[Nowak 2002<sup>195</sup>](#), [Prabhu 2004<sup>197</sup>](#)].

Radicale resectie kan lastig zijn omdat er vaak tijdens de operatie geen scherpe grens is tussen tumorweefsel en normaal hersenweefsel [[Abel 2005<sup>192</sup>](#), [Afshar-Oromieh 2010<sup>193</sup>](#)]. Het lijkt aannemelijk dat een subtotale resectie een grotere kans heeft op recidief tumorgroei [[Abel 2005<sup>192</sup>](#), [Perez-Nunez 2004<sup>196</sup>](#)].

Radiotherapie als behandeling is tweemaal toegepast bij patiënten met LDD, bij de ene patiënt gevolgd door een langdurige klachtenvrije periode en bij de andere patiënt gevolgd door neurologische verslechtering [[Nowak 2002<sup>195</sup>](#), [Perez-Nunez 2004<sup>196</sup>](#)]. Gezien het langzaam groeiende karakter van de tumor en de potentiële bijwerkingen van de radiotherapie op lange termijn en de mogelijkheid om de tumor in toto te verwijderen heeft chirurgische behandeling duidelijk de voorkeur en is er voor radiotherapie geen plaats [[Nowak 2002<sup>195</sup>](#)]. Daarnaast lijkt er in de tumor geen sprake te zijn van celdeling, het mechanisme waar radiotherapie op aangrijpt, zodat radiotherapie ook pathofysiologisch niet de juiste behandeling van keuze lijkt [[Perez-Nunez 2004<sup>196</sup>](#)].

Bij een deel van de patiënten wordt aangroei van de tumor gezien na een operatie. In een review van Abel [[Abel 2005<sup>192</sup>](#)] was dit bij 4 van de 13 patiënten met langere follow-up na operatie, variërend van 4 tot 11 jaar na de eerste operatie. In de review van Prabhu [[Prabhu 2004<sup>197</sup>](#)] was er sprake van recidief tumor bij 6 van de 34 patiënten. Dit betrof meestal patiënten met een subtotale resectie.

Maligne degeneratie van LDD wordt niet beschreven [[Prabhu 2004](#)].

Bij de meeste patiënten met LDD wordt geen aanwezige PTEN-activiteit gevonden en wel een daarbij passende verhoogde activiteit van p-AKT en mTOR. Mogelijk biedt dit in de toekomst behandelmogelijkheden voor LDD met mTOR-inhibitoren zoals rapamycine [[Abel 2005](#)].

### Conclusies:

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met LDD en PHTS een operatie geïndiceerd is indien er sprake is van progressieve klinische symptomen.

[[Afshar-Oromieh 2010<sup>193</sup>](#), [Nowak 2002<sup>195</sup>](#), [Prabhu 2004<sup>197</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met LDD en PHTS er naar een zo radicaal mogelijke resectie gestreefd moet worden met een zo gering mogelijke kans op toename van symptomen als gevolg van de operatie.

[[Afshar-Oromieh 2010<sup>193</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat indien bij patiënten met LDD en PHTS niet gekozen wordt voor een operatie maar voor een afwachtend beleid, de patiënt vervolgd dient te worden middels neurologisch onderzoek in combinatie met vervolg MRI-scans.

[[Zou YH 2012<sup>198</sup>](#)]

**Overwegingen:**

Bij langzaam progressieve cerebellaire problematiek (balansproblemen, stemmingsproblemen of geheugenproblemen) bij patiënten met PHTS moet gedacht worden aan de aanwezigheid van LDD en wordt geadviseerd een MRI van het cerebrum te verrichten.

Risico's van een operatie bestaan uit het optreden van:

- nieuwe cerebellaire problematiek (balansproblemen, intentietremor, geheugenproblemen en stemmingsproblemen).
- al dan niet tijdelijk cerebellair mutisme.
- algemene risico's van een operatie zoals infectie of bloeding.
- patiënt specifieke risico's (zoals het voorkomen van hart- en vaatziekten).

Indien niet gekozen wordt voor een operatie zal afhankelijk van de klinische symptomen, plaats en grootte van de tumor en snelheid van groei van de tumor de frequentie van follow-up scans worden bepaald. Omdat na operatie recidief groei van LDD kan optreden, is het belangrijk om patiënten klinisch te vervolgen middels neurologisch onderzoek in combinatie met MRI-scans.

Centralisatie voor laag-volume zorg in het algemeen leidt tot kwalitatief betere zorg. Daarom wordt geadviseerd een operatie van LDD alleen in een gespecialiseerd centrum te verrichten.

# Voorlichting en communicatie

## **Uitgangsvraag**

Welke vorm van informatieoverdracht wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **Uitgangsvraag**

Welke vorm van informatieoverdracht wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om schriftelijke informatie over PHTS beschikbaar te stellen aan de patiënt met PHTS door middel van een geprinte versie en op een voor iedereen toegankelijke website met up-to-date informatie.

Daarnaast kan informatieverstrekking met illustraties overwogen worden.

De werkgroep is van mening dat er bij de informatieverstrekking aan patiënten met PHTS ook een rol is weggelegd voor sociale media, zoals Facebook en Twitter. Dit past enerzijds in de huidige samenleving en is (voor de jongere generatie) ook passend in het dagelijkse leven om op de hoogte te blijven van nieuwe informatie omtrent PHTS. Het blijft van belang om ervoor te zorgen dat patiënten met PHTS die geen gebruik maken van deze media, ook voldoende geïnformeerd worden.

Er wordt geadviseerd om de informatie over risico's op kanker en benigne aandoeningen aan patiënten met PHTS in de loop der tijd te herhalen.

De werkgroep is van mening dat voor het informeren van familieleden van patiënten met PHTS de familiebrief met o.a. informatie over de aandoening zoals weergegeven in de richtlijn 'informeren van verwanten bij een erfelijke aanleg voor kanker' moet worden gebruikt.

## **Literatuurbespreking:**

Welke vorm van informatieoverdracht wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

In de literatuur is één case report beschikbaar over problemen bij de genetische counseling bij PHTS. Aan de hand van de casus wordt benadrukt dat er veel variaties zijn in het fenotype van het PHTS. Dit maakt counseling moeilijker, zeker als door mentale beperking bij de patiënt informatie over een erfelijke aandoening niet wordt doorgegeven aan familieleden [[Busa 2013<sup>15</sup>](#)].

Er is verder geen literatuur beschikbaar specifiek gericht op de informatieoverdracht bij PHTS.

Roshanai [[Hayat Roshanai 2012<sup>17</sup>](#)] heeft onderzoek gedaan in Zweden en Noorwegen bij 235 mensen met een voorgeschiedenis van borst-, borst/eierstok- of darmkanker, of een aangedaan familielid.

Geconcludeerd wordt dat gestandaardiseerde informatievoorziening waarschijnlijk niet de beste aanpak is om patiënten van informatie te voorzien [[Hayat Roshanai 2012<sup>17</sup>](#)].

Roshanai stelt voor om voor polibezoek de behoefte aan informatievoorziening bij de patiënt te inventariseren zodat de counselor hier rekening mee kan houden. Daarnaast suggereren zij voor het polibezoek geprinte informatie en ook informatie op de website beschikbaar te stellen. Op die manier kan tijdens de poliafspraak tijd bespaard worden op het geven van algemene informatie en doelgerichter worden ingegaan op de behoefte van de patiënt [[Hayat Roshanai 2012<sup>17</sup>](#)].

Bij adviesvragers uit *BRCA1/2* families laat onderzoek zien dat de feitelijke informatie over risico's op kanker maar beperkt aanwezig blijft [[DiCastro 2002<sup>16</sup>](#)]. Eén en drie jaar na de counseling bleek dat slechts een zeer beperkt aantal adviesvragers op de hoogte is van de juiste risico-inschatting. Deze risico-inschattingen moeten in de loop der tijd blijikbaar worden herhaald.

Onderzoek bij vrouwen met mamma- en/of ovariumcarcinoom die werden verwezen voor DNA onderzoek laat zien dat er vaak focus is bij vrouwen op het wel of niet vinden van een mutatie, waarbij voorbij gegaan wordt aan het feit dat het vinden van een mutatie tot 'nieuwe onzekerheden' leidt. Counselors dienen zich hiervan bewust te zijn [[Vos 2013<sup>22</sup>](#)].

Onderzoek bij *BRCA1/2* draagsters uit een laag sociaal milieu liet zien dat het aanbieden van de informatie via 'illustraties zonder tekst' duidelijk de voorkeur had boven de medisch-wetenschappelijke informatie [[Lubitz 2007<sup>18</sup>](#)]. Ook kan hier informatie via sociale media uitkomst bieden.

De resultaten van een pilot met counseling via videoconferentie is veelbelovend. Meropol liet zien dat de patiënttevredenheid groot was wanneer in aanvulling op de counseling ook gebruik werd gemaakt van videoconferentie. [[Meropol 2011<sup>19</sup>](#)].

Voor de ontwikkeling van de richtlijn 'informeren van verwanten bij een erfelijke aanleg voor kanker' werd literatuuronderzoek verricht naar onder andere medische en psychologische aspecten van het informeren



van familieleden. Deze richtlijn is ook bij PHTS van toepassing.

**Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat aan de patiënt met PHTS gevraagd dient te worden hoe zij deze informatie het liefst aangeboden wil krijgen. Bij volwassenen met PHTS is het herhalen van informatie zinvol.

Er zijn aanwijzingen dat BRCA1/2 genmutatiedraagsters uit een laag sociaal milieu de voorkeur hebben voor uitleg met behulp van illustraties boven tekst.

[[Lubitz 2007<sup>18</sup>](#)]

De werkgroep is van mening dat bij het vaststellen van de diagnose PHTS familie-onderzoek conform de richtlijn 'Informereren van verwanten met een erfelijke aanleg voor kanker' dient te geschieden.

[[richtlijn Informeren van verwanten met erfelijke aanleg voor kanker](#)].

**Overwegingen:**

Een digitale informatiefolder met up-to-date informatie kan bijdragen aan de informatievoorziening van de patiënt, ook bij herhaling. Op de patiëntendag die plaatsvond op 22 maart 2014 gaf bij stemming vrijwel iedereen aan dat zij een digitale up-to-date informatiefolder op een website zouden downloaden en ook regelmatig bij de website zullen nagaan of er een nieuwe versie van de digitale folder op staat. Patiënten maken nu reeds gebruik van de website [www.PTEN.nl](http://www.PTEN.nl) en er zijn twee Facebook-pagina's; één voor patiënten met PHTS, en één voor ouders met kinderen met PHTS.

Informatie via sociale media neemt toe. De werkgroep adviseert dan ook om dit medium zo mogelijk te gebruiken [[Van de Belt 2013<sup>20</sup>](#)].

Het informeren van familieleden is een belangrijk onderwerp binnen de oncogenetica. Dit geldt vooral voor tumorsyndromen waarbij ziekte en sterfte mogelijk kunnen worden voorkómen door het tijdig nemen van preventieve maatregelen. Volgens de huidige procedure verzoekt de klinisch geneticus de patiënt om zelf zijn/haar familieleden te informeren. De patiënt krijgt ter ondersteuning informatie op schrift toegestuurd: de familiebrief. In deze familiebrief wordt informatie gegeven over de aandoening en worden de handelingsopties voor familieleden beschreven. Tevens wordt hierin informatie gegeven over contactgegevens voor het maken van een afspraak of het verkrijgen van aanvullende gegevens.

Er zijn verschillen in informatiebehoefte en daarmee ook aan de manieren waarop informatie aangeboden wordt. Behalve informatie via internet achteraf, kan voor familieleden ook gebruik worden gemaakt van een instructievideo voorafgaand aan het counselingsgesprek. Omdat regelmatig de klinische kenmerken van PHTS pas in kaart gebracht kunnen worden tijdens het eerste polibezzoek zal informatieverstrekking voorafgaand aan het polibezzoek veelal niet toegepast kunnen worden (wel bij testen van familieleden met een familiebrief zoals hierboven genoemd).

# Psychosociale begeleiding

## **Uitgangsvraag**

Welke psychosociale begeleiding wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **Uitgangsvraag**

Welke psychosociale begeleiding wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd om zowel kinderen als volwassenen met PHTS duidelijke en openhartige uitleg te geven over PHTS en deze uitleg af te stemmen op de behoefte van de patiënt, zodat de patiënt zelf samen met de behandelaar kan aangeven welk behandeltraject en welke psychosociale begeleiding passend is.

Er wordt geadviseerd om patiënten met PHTS bij voorkeur psychosociale begeleiding aan te bieden van gespecialiseerde psychologen en/of maatschappelijk werkers verbonden aan een afdeling klinische genetica in een universitair medisch centrum.

Er wordt geadviseerd om patiënten met PHTS bij complexe psychosociale problemen te verwijzen naar een gespecialiseerde psycholoog.

Aandacht voor emotionele aspecten dient standaard onderdeel te zijn van ieder medisch en/of verpleegkundig consult.

De werkgroep is van mening dat bij afwegingen ten aanzien van reproductieve mogelijkheden standaard psychosociale begeleiding aangeboden moet worden.

## **Literatuurbespreking:**

Welke psychosociale begeleiding wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

Uit een review van Braithwaite bleek dat meer kennis over de genetica van kanker weinig verandering in perceptie van het risico op kanker liet zien [[Braithwaite 2006<sup>4</sup>](#)]. Genetische counseling voor familiale kanker is geassocieerd met meer kennis, maar zorgt niet voor meer angst of kankerspecifieke ongerustheid. Betere kennis over de hoogte van de risico's zorgde voor minder angst en kankerspecifieke ongerustheid op de korte termijn, maar op de lange termijn bleek er geen verschil in angst en ongerustheid te zijn.

Er zijn weinig onderzoeken die de lange termijn gevolgen op psychosociaal gebied in kaart brengen bij erfelijke kankersoorten.

Michie beschrijft bij het testen van 148 volwassenen en 60 kinderen op de aanleg voor familiale adenomateuze polyposis (FAP), dat de kinderen het eerste jaar na de voorspellende DNA-test geen significante distress vertonen [[Michie 2001<sup>11</sup>](#)]. Bij volwassenen is de kans op angst hoger na een uitslag waarbij dragerschap is aangetoond, als zij weinig optimistisch zijn en weinig zelfrespect hebben. Michie adviseert hier gericht aandacht aan te besteden bij de counseling.

Evers-Kiebooms beschrijft psychosociale problemen bij erfelijke borst-, eierstok- en darmkanker. Hierbij is ook gekeken naar de gevolgen van de ziekte Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP), een erfelijk tumorsyndroom waarbij, net als bij PHTS, ook kinderen al aangedaan kunnen zijn [[Evers-Kiebooms 2000<sup>7</sup>](#)]. Volwassenen zijn vooral ongerust over hun (klein)kinderen. FAP heeft een behoorlijke impact op de familiedynamiek. Ook blijkt kennis over deze aandoening van belang voor de reproductieve keuzes. Onder professionals bestaat er consensus dat voorspellende testen voor erfelijke kankersoorten niet wenselijk zijn bij kinderen, vanwege de mogelijke negatieve invloed van deze kennis op het zelfbeeld van het kind [[Cornel 2009<sup>5</sup>](#)]. Ook bestaat het risico dat ouders op een andere manier omgaan met hun kinderen die drager van de mutatie zijn dan met hun kinderen die dat niet zijn. Omdat bij PHTS symptomen al op kinderleeftijd kunnen optreden, kan volgens deze auteurs overwogen worden om onder die omstandigheden DNA-onderzoek wel voor kinderen aan te bieden [[Cornel 2009<sup>5</sup>](#)]. Uit een review van Heshka (2008) op basis van 30 studies bleek dat 12 maanden na genetisch onderzoek, bij de aandoeningen Lynch syndroom, erfelijke borst-eierstokkanker en de ziekte van Alzheimer, er geen verschil in risicoperceptie was tussen dragers en niet-dragers [[Heshka 2008<sup>8</sup>](#)]. Op de lange termijn (12 maanden) was er tussen dragers en niet-dragers geen verschil in psychosociaal welbevinden en waren er minimale verschillen met betrekking tot gedrag. Heshka adviseert de educatie van de adviesvragers te verbeteren om een betere opvolging van de screeningsadviezen te bewerkstelligen.

We kennen drie vormen van psychosociale zorg bij chronische aandoeningen. Deze drie vormen kunnen ook worden onderscheiden bij PHTS [[Pool G 2004<sup>14</sup>](#)].

1. Onder basis psychosociale zorg verstaan we de psychosociale zorg die valt onder de reguliere zorg, die door diverse medische disciplines standaard gegeven wordt, bijvoorbeeld als onderdeel van de counseling door klinisch geneticus en genetisch consulent. De klinisch geneticus of genetisch consulent dient ruim aandacht aan de psychosociale aspecten te geven [[richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)]. PHTS is een zeldzaam tumorsyndroom. Daarom zal de patiënt minder in de huisartsenpraktijk terecht kunnen met specifieke vragen, angsten en zorgen omtrent het syndroom, maar wel natuurlijk voor algehele ondersteuning bij bijvoorbeeld de praktijkondersteuner.
2. Wanneer er sprake is van psychosociale problemen (bijvoorbeeld bij het omgaan met kanker of met het risico daarop, het communiceren met familieleden, het nemen van beslissingen, het maken van keuzes, of het hanteren van spanning, somberheid en angst) rond erfelijkheidsonderzoek, dient de patiënt verwezen te worden voor gespecialiseerde psychosociale hulpverlening.
3. Psycho-educatie in groepen is de derde vorm van psychosociale zorg bij chronische aandoeningen. Bij PHTS is hiermee geen ervaring.

Landsbergen beschrijft dat educatieve bijeenkomsten van groepen van vrouwen met een BRCA-genmutatie wel voorzien in behoefte aan informatievoorziening maar niet leiden tot vermindering van distress [[Landsbergen 2010<sup>10</sup>](#)].

Patiënten die worden gecounseld in verband met mammacarcinoom of coloncarcinoom vinden vooral de aandacht voor emotionele aspecten en de kwaliteit van uitleg door de counselor van belang [[Pieterse 2005<sup>13</sup>](#)].

Wanneer bij de counseling voldoende aandacht was voor de emotionele aspecten en de counseling beter aansloot bij de verwachtingen, werd er minder stress en angst ervaren door de patiënt. Het inventariseren van de verwachting blijkt dus effectief, zoals ook de reeds eerder beschreven ervaringen met Parkinson lieten zien [[Pieterse 2005<sup>13</sup>](#)].

Ormondroyd beschrijft de resultaten van interviews over de mening omtrent reproductieve mogelijkheden van 25 BRCA-genmutatiedraagsters in de leeftijd tussen 18 en 45 jaar [[Ormondroyd 2012<sup>12</sup>](#)]. Hierbij blijkt dat vrouwen uit BRCA-genmutatiefamilies eerder kiezen voor PGD (Pre-implantatie Genetische Diagnostiek) dan voor een vruchtwaterpunctie en (in geval van gebleken dragerschap bij de foetus) afbreken van een zwangerschap. Hierbij geven zij wel aan zorgen te hebben over het selecteren van embryo's omdat hiermee het bestaan van henzelf en vele familieleden was voorkomen omdat deze zwangerschappen dan niet geselecteerd zouden zijn. Daarnaast zijn er zorgen over het ondergaan van in-vitrofertilisatie (IVF) en de daarbij horende ovariële stimulatie. Er was een verschil in kennis over de reproductieve mogelijkheden. Dit onderzoek toont aan dat het ten zeerste aan te raden is jonge BRCA-genmutatiedraagsters met kinderwens uitgebreide counseling en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning te bieden omtrent reproductieve mogelijkheden zoals PGD, gezien de complexiteit van de verschillende mogelijkheden. Dit geldt ongetwijfeld ook bij PHTS.

Dijkstra beschrijft een studie waarbij het afrondende gesprek van de klinisch-genetische counseling in verband met het voorkomen van mammacarcinoom geobserveerd is op non-verbale en verbale communicatie bij 85 personen. Daarnaast is door deze patiënten een enquête over tevredenheid en angstbeleving ingevuld. Non-verbale aanmoedigingen en verbale dominantie van de counselor waren geassocieerd met meer angst na het polibezoek. Dijkstra adviseert om in dialoog te gaan met de patiënt tijdens het eindgesprek en als counselor minder het woord te nemen [[Dijkstra 2013<sup>9</sup>](#)].

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat patiënten minder stress en angst ervaren wanneer bij de counseling over een oncologische aandoening voldoende aandacht is voor de emotionele aspecten en wanneer de counseling aansluit bij de verwachtingen van de patiënt.

[[Pieterse 2005<sup>13</sup>](#)]

Er zijn aanwijzingen dat het aangaan van een dialoog met de patiënt in plaats van als counselor zelf aan het woord te zijn tijdens het afrondende gesprek van de klinisch genetische counseling in verband met mammacarcinoom, gepaard gaat met minder angst na het polibezoek.

[\[Dijkstra 2013<sup>6</sup>\]](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met 50% kans op het doorgeven van een mutatie die een verhoogde kans op kanker geeft (bijvoorbeeld BRCA-genmutatie) en die hun reproductieve mogelijkheden afwegen, psychosociale ondersteuning geïndiceerd is.

[\[Ormondroyd 2012<sup>12</sup>\]](#)

**Overwegingen:**

Er zijn geen gegevens beschikbaar specifiek over psychosociale begeleiding van patiënten met PHTS. De studies die verricht zijn bij patiënten met andere tumorsyndromen zullen naar verwachting (deels) ook van toepassing zijn op patiënten met PHTS.

In de regel wordt presymptomatisch DNA-onderzoek aangeboden vanaf de leeftijd dat er controles geadviseerd worden en er dus medische consequenties zijn. Omdat bij PHTS al op kinderleeftijd symptomen kunnen optreden, kan DNA-onderzoek aan kinderen aangeboden worden. Het DNA-onderzoek is indien er symptomen bij het kind aanwezig zijn, namelijk niet presymptomatisch maar diagnostisch te beschouwen. Bij dit besluit moet de mening van het kind worden meegewogen, rekening houdend met leeftijd en ontwikkelingsniveau van het kind. Volgens de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) dienen ouders en hulpverleners bij het nemen van beslissingen over medische behandelingen of onderzoeken bij kinderen tot 12 jaar rekening te houden met de opvattingen en de wensen van het kind zelf. Kinderen van 12 tot 16 jaar hebben volgens de wet bij medische behandelingen of onderzoeken een belangrijke eigen stem. Jongeren van 16 jaar en ouder worden door de WGBO gelijk gesteld met volwassenen.

Voor patiënten met PHTS wordt bij voorkeur psychosociale begeleiding geadviseerd uit te voeren door psychologen en/of maatschappelijk werkers die werkzaam zijn op een afdeling klinische genetica met een polikliniek voor familiale tumoren. Zij zijn gespecialiseerd in hulpverlening in het kader van oncogenetische aandoeningen. Deze hulp richt zich vooral op ondersteuning van besluitvorming, leren omgaan met de uitkomsten en implicaties van diagnostiek en op herstel van de balans tussen draagkracht en draaglast.

Op de patiëntendag op 22 maart 2014 is de vraag gesteld: 'Zou u de voorkeur geven aan psychosociale begeleiding van een universitair medisch centrum, afdeling genetica?' Nagenoeg allen antwoordden met ja, twee twijfelden in verband met de reisafstand (met name bij kinderen). Hierbij werd het acceptabel geacht om bij het universitair medisch centrum te beginnen en dat in overleg gekeken kan worden welke vorm van psychosociale begeleiding wenselijk is en waar dit kan plaats vinden.

# Organisatie van zorg

## **Uitgangsvraag**

a. Waar (perifeer versus universitair medisch centrum) moet de behandeling voor welke patiënt met PHTS plaatsvinden om de continuïteit van zorg te kunnen waarborgen? b. Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met PHTS?

## **Uitgangsvraag**

a. Waar (perifeer versus universitair medisch centrum) moet de behandeling voor welke patiënt met PHTS plaatsvinden om de continuïteit van zorg te kunnen waarborgen?  
b. Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met PHTS?

## **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat behandeling en begeleiding van patiënten met PHTS in een daartoe gespecialiseerd tertiair medisch centrum dient plaats te vinden, bij voorkeur onder coördinatie van een casemanager.

De werkgroep is van mening dat de 'roadmap' behulpzaam kan zijn voor de patiënt met PHTS, zijn/haar omgeving en de zorgverleners om goed overzicht te houden over de benodigde zorg waarbij multidisciplinair overleg een voorwaarde is.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met PHTS onderdelen van de zorg in een naburig ziekenhuis kunnen plaatsvinden in overleg met een universitair medisch centrum.

## **Literatuurbespreking:**

a. Waar (perifeer versus universitair medisch centrum) moet de behandeling voor welke patiënt met PHTS plaatsvinden om de continuïteit van zorg te kunnen waarborgen?  
b. Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met PHTS?

PHTS is een zeldzame aandoening die naar schatting bij één op de 200.000 mensen voorkomt. Omdat het een zeldzaam syndroom is, zijn weinig artsen bekend met deze aandoening, de mogelijke symptomen die kunnen optreden en de juiste behandeling hiervan. Daarnaast hebben patiënten met PHTS een verhoogd risico op bepaalde vormen van kanker. Het herkennen hiervan en de mogelijkheden voor surveillance is eveneens voor veel zorgverleners onbekend terrein. Er is geen literatuur beschikbaar specifiek gericht op de diagnostiek en de behandeling van PHTS, die ons kan helpen de uitgangsvragen te beantwoorden. Wel is algemeen bekend dat centralisatie voor laag-volume zorg in het algemeen leidt tot kwalitatief betere zorg. Uit oncologische zorg is duidelijk geworden dat centralisatie van zorg leidt tot een betere overleving [[Lemmens 2011<sup>2</sup>](#), [Van den Einden 2012<sup>3</sup>](#)].

## **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat laagvolume zorg gebaat is bij centralisatie. [[Lemmens 2011<sup>2</sup>](#), [Van den Einden 2012<sup>3</sup>](#)]

## **Overwegingen:**

Herkenning van symptomen en behandeling hiervan zal zo optimaal mogelijk verlopen bij artsen die bekend zijn met dit syndroom en die regelmatig patiënten met deze aandoening zien en behandelen zodat zij ook op de hoogte zijn van de variatie in symptomen en verschijningsvormen tussen verschillende patiënten. Daarnaast vraagt de behandeling van de symptomen van patiënten met PHTS expertise van verschillende behandelaars en is het wenselijk dat deze behandelaars met elkaar kunnen overleggen. Gezien de te verwachten problematiek bij patiënten met PHTS dienen in het behandelteam minimaal een medisch oncoloog, neuroloog, klinisch geneticus, endocrinoloog en maag-darm-leverarts aanwezig te zijn. Op indicatie dienen een gynaecoloog, uroloog, dermatoloog, chirurg en neurochirurg beschikbaar te zijn. Uiteraard zijn ondersteunende specialisten zoals een radioloog, patholoog, nucleair geneeskundige en een radiotherapeut ook onontbeerlijk evenals ondersteunende psychosociale zorg en maatschappelijk werk, die op de hoogte zijn van de problematiek van PHTS-patiënten. Multidisciplinair overleg is daarbij een belangrijke voorwaarde. Meestal wordt dit georganiseerd in multidisciplinaire patiëntenbesprekingen, zoals op een polikliniek familiale tumoren, die met een terugkerende regelmaat worden gehouden en waar alle

betrokken specialisten bij aanwezig zijn.

Daarnaast is het voor patiënten die vele behandelaars nodig hebben noodzakelijk dat er een duidelijk aanspreekpunt is voor de patiënt waar hij/zij met alle vragen terecht kan. Vaak wordt een dergelijke rol vervuld door een casemanager of verpleegkundig specialist die of zelf de vraag kan beantwoorden of de vraag doorspeelt aan de betreffende specialist en zorgt dat de patiënt antwoord krijgt op deze vraag. Deze casemanager kan ook de patiënt helpen overzicht te houden over de behandeling en bepaalde onderzoeken in de woonomgeving van de patiënt organiseren.

Uit ervaring bij oncologische zorg kan een 'roadmap' voor patiënten leiden tot een goed overzicht van de hoofdbehandelaar en betrokken mede-behandelaren. De 'roadmap' geeft een overzicht van welk onderzoek op welk moment moet plaatsvinden. Een patiënt kan uiteraard in overleg met het behandelteam er wel of niet voor kiezen specifieke surveillance te ondergaan. Ten aanzien van de roadmap is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar ter onderbouwing.

## Roadmaps

### ***Roadmap - versie voor professionals***

U kunt de Roadmap voor professionals [hier](#) downloaden.

### ***Roadmap - versie voor patiënten***

U kunt de Roadmap voor patiënten [hier](#) downloaden.

## Referenties

### 2 - [Lemmens VE](#)

Lemmens VE, Bosscha K, van der Schelling G, et al. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. The British journal of surgery 2011;98(10):1455-62. [[link](#)]

### 3 - [Van den Einden LC](#)

Van den Einden LC, Aben KK, Massuger LF, et al. Successful centralisation of patients with vulvar carcinoma: a population-based study in The Netherlands. European journal of cancer 2012;48(13):1997-2003. [[link](#)]

### 4 - [Braithwaite D](#)

Braithwaite D, Emery J, Walter F, et al. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. Familial cancer 2006;5(1):61-75. [[link](#)]

### 5 - [Cornel](#)

Cornel. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. European journal of human genetics : EJHG 2009;17(6):720-1. [[link](#)]

### 6 - [Dijkstra H](#)

Dijkstra H, Albada A, Klockner Cronauer C, et al. Nonverbal communication and conversational contribution in breast cancer genetic counseling: are counselors' nonverbal communication and conversational contribution associated with counselees' satisfaction, needs fulfillment and state anxiety in breast cancer genetic counseling? Patient education and counseling 2013;93(2):216-23. [[link](#)]

### 7 - [Evers-Kiebooms G](#)

Evers-Kiebooms G, Welkenhuysen M, Claes E, et al. The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counselling and for genetic education. Social science & medicine 2000;51(6):831-41. [[link](#)]

### 8 - [Heshka JT](#)

Heshka JT, Palleschi C, Howley H, et al. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2008;10(1):19-32. [[link](#)]

### 9 - [IKNL](#)

IKNL. Richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg. 2010. [[link](#)]

### 10 - [Landsbergen KM](#)

Landsbergen KM, Brunner HG, Manders P, et al. Educational-support groups for BRCA mutation carriers satisfy need for information but do not affect emotional distress. Genetic counseling 2010;21(4):423-37. [[link](#)]

### 11 - [Michie S](#)

Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. Journal of medical genetics 2001;38(8):519-26. [[link](#)]

### 12 - [Ormondroyd E](#)

Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C, et al. Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis. European journal of human genetics : EJHG 2012;20(1):4-10. [[link](#)]

### 13 - [Pieterse AH](#)

Pieterse AH, Ausems MG, Van Dulmen AM, et al. Initial cancer genetic counseling consultation: change in counselees' cognitions and anxiety, and association with addressing their needs and preferences. American journal of medical genetics Part A 2005;137(1):27-35. [[link](#)]

### 14 - [Pool G HF](#)

Pool G HF, Ranchor AV, et al. Handboek Psychologische Interventies bij Chronisch-somatische Aandoeningen. Assen: Koninklijke van Gorcum; 2004.

**15 - Busa T**

Busa T, Chabrol B, Perret O, et al. Novel PTEN germline mutation in a family with mild phenotype: difficulties in genetic counseling. *Gene* 2013;512(2):194-7. [[link](#)]

**16 - DiCastro M**

DiCastro M, Frydman M, Friedman I, et al. Genetic counseling in hereditary breast/ovarian cancer in Israel: psychosocial impact and retention of genetic information. *American journal of medical genetics* 2002;111(2):147-51. [[link](#)]

**17 - Hayat Roshanai A**

Hayat Roshanai A, Lampic C, Ingvaldstad C, et al. What information do cancer genetic counselees prioritize? *Journal of genetic counseling* 2012;21(4):510-26. [[link](#)]

**18 - Lubitz RJ**

Lubitz RJ, Komaromy M, Crawford B, et al. Development and pilot evaluation of novel genetic educational materials designed for an underserved patient population. *Genetic testing* 2007;11(3):276-90. [[link](#)]

**19 - Meropol NJ**

Meropol NJ, Daly MB, Vig HS, et al. Delivery of Internet-based cancer genetic counselling services to patients' homes: a feasibility study. *Journal of telemedicine and telecare* 2011;17(1):36-40. [[link](#)]

**20 - Van de Belt TH**

Van de Belt TH, Engelen LJ, Berben SA, et al. Internet and social media for health-related information and communication in health care: preferences of the Dutch general population. *Journal of medical Internet research* 2013;15(10):e220. [[link](#)]

**21 - VKGN**

VKGN. Richtlijn Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker. 2012:45. [[link](#)]

**22 - Vos J**

Vos J, Menko FH, Oosterwijk JC, et al. Genetic counseling does not fulfill the counselees' need for certainty in hereditary breast/ovarian cancer families: an explorative assessment. *Psycho-oncology* 2013;22(5):1167-76. [[link](#)]

**23 - Eng C**

Eng C. GeneReviews PTEN Hamartoma Tumor Syndrome 2012. [[link](#)]

**24 - Lachlan KL**

Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, et al. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *Journal of medical genetics* 2007;44(9):579-85. [[link](#)]

**25 - Lindhurst MJ**

Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *The New England journal of medicine* 2011;365(7):611-9. [[link](#)]

**26 - Mester J**

Mester J, Eng C. Estimate of de novo mutation frequency in probands with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2012;14(9):819-22. [[link](#)]

**27 - Al-Zaid T**

Al-Zaid T, Ditelberg JS, Prieto VG, et al. Trichilemmomas show loss of PTEN in Cowden syndrome but only rarely in sporadic tumors. *Journal of cutaneous pathology* 2012;39(5):493-9. [[link](#)]

**28 - Barletta JA**

Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. *The American journal of surgical pathology* 2011;35(10):1505-11. [[link](#)]



**29 - [Bhargava R](#)**

Bhargava R, Au Yong KJ, Leonard N. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: MRI neuroimaging features in a series of 7 patients. AJNR American journal of neuroradiology 2014;35(2):402-6. [[link](#)]

**30 - [Bushby KM](#)**

Bushby KM, Cole T, Matthews JN, et al. Centiles for adult head circumference. Archives of disease in childhood 1992;67(10):1286-7. [[link](#)]

**31 - [Ceresa F](#)**

Ceresa F, Calarco G, Franzi E, et al. Right atrial lipoma in patient with Cowden syndrome. Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2010;11(6):803-4. [[link](#)]

**32 - [Cho MY](#)**

Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. The American journal of surgical pathology 2008;32(8):1258-64. [[link](#)]

**33 - [de Leon MP](#)**

de Leon MP, Di Gregorio C, Giunti L, et al. Duodenal carcinoma in a 37-year-old man with Cowden/Bannayan syndrome. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2013;45(1):75-8. [[link](#)]

**34 - [Eng C](#)**

Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. Journal of medical genetics 2000;37(11):828-30. [[link](#)]

**35 - [Gicquel JJ](#)**

Gicquel JJ, Vabres P, Bonneau D, et al. Retinal angioma in a patient with Cowden disease. American journal of ophthalmology 2003;135(3):400-2. [[link](#)]

**36 - [Hopman SM](#)**

Hopman SM, Van Rijn RR, Eng C, et al. PTEN hamartoma tumor syndrome and Gorham-Stout phenomenon. American journal of medical genetics Part A 2012;158A(7):1719-23. [[link](#)]

**37 - [Jenny B](#)**

Jenny B, Radovanovic I, Haenggeli CA, et al. Association of multiple vertebral hemangiomas and severe paraparesis in a patient with a PTEN hamartoma tumor syndrome. Case report. Journal of neurosurgery 2007;107(4 Suppl):307-13. [[link](#)]

**38 - [Kurek KC](#)**

Kurek KC, Howard E, Tennant LB, et al. PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN syndromes. The American journal of surgical pathology 2012;36(5):671-87. [[link](#)]

**39 - [Mansoor Q](#)**

Mansoor Q, Steel DH. Proliferative retinopathy in Cowden syndrome. BMJ case reports 2012;2012. [[link](#)]

**40 - [Mester JL](#)**

Mester JL, Zhou M, Prescott N, et al. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. Urology 2012;79(5):1187 e1-7. [[link](#)]

**41 - [Mester JL](#)**

Mester JL, Moore RA, Eng C. PTEN germline mutations in patients initially tested for other hereditary cancer syndromes: would use of risk assessment tools reduce genetic testing? The oncologist 2013;18(10):1083-90. [[link](#)]

**42 - [Oh JG](#)**

Oh JG, Yoon CH, Lee CW. Case of Cowden syndrome associated with eccrine angiomatous hamartoma. The Journal of dermatology 2007;34(2):135-7. [[link](#)]

**43 - Pal A**

Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. The New England journal of medicine 2012;367(11):1002-11. [[link](#)]

**44 - Pilarski R**

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [[link](#)]

**45 - Pilarski R**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

**46 - Ponti G**

Ponti G, Pellacani G, Seidenari S, et al. Cancer-associated genodermatoses: skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. Critical reviews in oncology/hematology 2013;85(3):239-56. [[link](#)]

**47 - Shiovitz S**

Shiovitz S, Everett J, Huang SC, et al. Head circumference in the clinical detection of PTEN hamartoma tumor syndrome in a clinic population at high-risk of breast cancer. Breast cancer research and treatment 2010;124(2):459-65. [[link](#)]

**48 - Solli P**

Solli P, Rossi G, Carbognani P, et al. Pulmonary abnormalities in Cowden's disease. The Journal of cardiovascular surgery 1999;40(5):753-5. [[link](#)]

**49 - Tan MH**

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. American journal of human genetics 2011;88(1):42-56. [[link](#)]

**50 - Tan WH**

Tan WH, Baris HN, Burrows PE, et al. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. Journal of medical genetics 2007;44(9):594-602. [[link](#)]

**51 - To EW**

To EW, Tsang WM, Pak MW, et al. Cowden's disease with vocal fold involvement. Ear, nose, & throat journal 2001;80(10):754-6, 8. [[link](#)]

**52 - Turnbull MM**

Turnbull MM, Humeniuk V, Stein B, et al. Arteriovenous malformations in Cowden syndrome. Journal of medical genetics 2005;42(8):e50. [[link](#)]

**53 - Vanderver A**

Vanderver A, Tonduti D, Kahn I, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging pattern in patients with macrocephaly and PTEN mutations. American journal of medical genetics Part A 2014;164A(3):627-33. [[link](#)]

**54 - Williams CA**

Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. American journal of medical genetics Part A 2008;146A(15):2023-37. [[link](#)]

**55 - Pilarski R**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

**56 - Tan MH**

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. American journal of human genetics 2011;88(1):42-56. [\[link\]](#)

**57 - [Baker WD](#)**

Baker WD, Soisson AP, Dodson MK. Endometrial cancer in a 14-year-old girl with Cowden syndrome: a case report. The journal of obstetrics and gynaecology research 2013;39(4):876-8. [\[link\]](#)

**58 - [Brownstein MH](#)**

Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. Cancer 1978;41(6):2393-8. [\[link\]](#)

**59 - [Bubien V](#)**

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

**60 - [Calva D](#)**

Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. The Surgical clinics of North America 2008;88(4):779-817, vii. [\[link\]](#)

**61 - [Cho MY](#)**

Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. The American journal of surgical pathology 2008;32(8):1258-64. [\[link\]](#)

**62 - [Devi M](#)**

Devi M, Leonard N, Silverman S, et al. Testicular mixed germ cell tumor in an adolescent with cowden disease. Oncology 2007;72(3-4):194-6. [\[link\]](#)

**63 - [Eng C. Constipation](#)**

Eng C. Constipation, polyps, or cancer? Let PTEN predict your future. American journal of medical genetics Part A 2003;122A(4):315-22. [\[link\]](#)

**64 - [Hanssen AM](#)**

Hanssen AM, Fryns JP. Cowden syndrome. Journal of medical genetics 1995;32(2):117-9. [\[link\]](#)

**65 - [Kato M](#)**

Kato M, Mizuki A, Hayashi T, et al. Cowden's disease diagnosed through mucocutaneous lesions and gastrointestinal polyposis with recurrent hematochezia, unrevealed by initial diagnosis. Internal medicine 2000;39(7):559-63. [\[link\]](#)

**66 - [Manfredi M](#)**

Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. Gastroenterology & hepatology 2010;6(3):185-96. [\[link\]](#)

**67 - [Marra G](#)**

Marra G, Armelao F, Vecchio FM, et al. Cowden's disease with extensive gastrointestinal polyposis. Journal of clinical gastroenterology 1994;18(1):42-7. [\[link\]](#)

**68 - [Nelen MR](#)**

Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. European journal of human genetics : EJHG 1999;7(3):267-73. [\[link\]](#)

**69 - [Ngeow J](#)**

Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011;96(12):E2063-71. [\[link\]](#)

**70 - [Nieuwenhuis MH](#)**

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2012;14(9):e562-6. [\[link\]](#)

71 - [Nieuwenhuis MH](#)

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Familial cancer 2014;13(1):57-63. [\[link\]](#)

72 - [Nusbaum R](#)

Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. Breast disease 2006;27:21-50. [\[link\]](#)

73 - [Pilarski R](#)

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. Journal of genetic counseling 2009;18(1):13-27. [\[link\]](#)

74 - [Pilarski R](#)

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [\[link\]](#)

75 - [Riegert-Johnson DL](#)

Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hereditary cancer in clinical practice 2010;8(1):6. [\[link\]](#)

76 - [Salem OS](#)

Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. Journal of the American Academy of Dermatology 1983;8(5):686-96. [\[link\]](#)

77 - [Smith JR](#)

Smith JR, Marqusee E, Webb S, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011;96(1):34-7. [\[link\]](#)

78 - [Starink TM](#)

Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clinical genetics 1986;29(3):222-33. [\[link\]](#)

79 - [Tan MH](#)

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [\[link\]](#)

80 - [Heald B](#)

Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139(6):1927-33. [\[link\]](#)

81 - [Pilarski R](#)

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. Journal of genetic counseling 2009;18(1):13-27. [\[link\]](#)

82 - [Pilarski R](#)

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [\[link\]](#)

83 - [Farooq A](#)

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. Cancer treatment reviews 2010;36(8):577-83. [\[link\]](#)

**84 - Gammon A**

Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes. Best practice & research Clinical gastroenterology 2009;23(2):219-31. [[link](#)]

**85 - Gomez Garcia EB**

Gomez Garcia EB, Lobbes MB, van de Vijver K, et al. Occult Breast Cancer due to Multiple Calcified Hamartomas in a Patient with Cowden Syndrome. Case reports in radiology 2012;2012:638725. [[link](#)]

**86 - IKNL**

IKNL. Richtlijn Mammacarcinoom. 2012. [[link](#)]

**87 - Norwood SL**

Norwood SL. Fibrocystic breast disease. An update and review. Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG 1990;19(2):116-21. [[link](#)]

**88 - Pilarski R**

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. Journal of genetic counseling 2009;18(1):13-27. [[link](#)]

**89 - Pilarski R**

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [[link](#)]

**90 - Pilarski R**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

**91 - Sabate JM**

Sabate JM, Gomez A, Torrubia S, et al. Evaluation of breast involvement in relation to Cowden syndrome: a radiological and clinicopathological study of patients with PTEN germ-line mutations. European radiology 2006;16(3):702-6. [[link](#)]

**92 - Schrager CA**

Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, et al. Similarities of cutaneous and breast pathology in Cowden's Syndrome. Experimental dermatology 1998;7(6):380-90. [[link](#)]

**93 - Schrager CA**

Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. Human pathology 1998;29(1):47-53. [[link](#)]

**94 - Farooq A**

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. Cancer treatment reviews 2010;36(8):577-83. [[link](#)]

**95 - Gammon A**

Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes. Best practice & research Clinical gastroenterology 2009;23(2):219-31. [[link](#)]

**96 - IKNL**

IKNL. Richtlijn Schildklier carcinoom. 2014. [[link](#)]

**97 - Laury AR**

Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, et al. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2011;21(2):135-44. [[link](#)]

**98 - Milas M**

Milas M, Mester J, Metzger R, et al. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery* 2012;152(6):1201-10. [[link](#)]

**99 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *Journal of genetic counseling* 2009;18(1):13-27. [[link](#)]

**100 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *Journal of medical genetics* 2011;48(8):505-12. [[link](#)]

**101 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

**102 - [Smith JR](#)**

Smith JR, Marqusee E, Webb S, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(1):34-7. [[link](#)]

**103 - [Farooq A](#)**

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. *Cancer treatment reviews* 2010;36(8):577-83. [[link](#)]

**104 - [Gammon A](#)**

Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2009;23(2):219-31. [[link](#)]

**105 - [Heald B](#)**

Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010;139(6):1927-33. [[link](#)]

**106 - [Lin OS](#)**

Lin OS, Kozarek RA, Gluck M, et al. Preference for colonoscopy versus computerized tomographic colonography: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of general internal medicine* 2012;27(10):1349-60. [[link](#)]

**107 - [Mulhall BP](#)**

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Annals of internal medicine* 2005;142(8):635-50. [[link](#)]

**108 - [Nieuwenhuis MH](#)**

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2012;14(9):e562-6. [[link](#)]

**109 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *Journal of genetic counseling* 2009;18(1):13-27. [[link](#)]

**110 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

**111 - [Stanich PP](#)**

Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, et al. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. *Mayo Clinic proceedings* 2011;86(6):489-92. [[link](#)]

**112 - [Farooq A](#)**

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. Cancer treatment reviews 2010;36(8):577-83. [\[link\]](#)

**113 - [Gammon A](#)**

Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes. Best practice & research Clinical gastroenterology 2009;23(2):219-31. [\[link\]](#)

**114 - [Heald B](#)**

Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139(6):1927-33. [\[link\]](#)

**115 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. Journal of genetic counseling 2009;18(1):13-27. [\[link\]](#)

**116 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [\[link\]](#)

**117 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(21):1607-16. [\[link\]](#)

**118 - [Woodhouse JB](#)**

Woodhouse JB, Delahunt B, English SF, et al. Testicular lipomatosis in Cowden's syndrome. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2005;18(9):1151-6. [\[link\]](#)

**119 - [Farooq A](#)**

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. Cancer treatment reviews 2010;36(8):577-83. [\[link\]](#)

**120 - [Gammon A](#)**

Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes. Best practice & research Clinical gastroenterology 2009;23(2):219-31. [\[link\]](#)

**121 - [Heald B](#)**

Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139(6):1927-33. [\[link\]](#)

**122 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [\[link\]](#)

**123 - [Pilarski R](#)**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(21):1607-16. [\[link\]](#)

**124 - [Tan MH](#)**

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. American journal of human genetics 2011;88(1):42-56. [\[link\]](#)

**125 - [Abel TW](#)**

Abel TW, Baker SJ, Fraser MM, et al. Lhermitte-Duclos disease: a report of 31 cases with

immunohistochemical analysis of the PTEN/AKT/mTOR pathway. Journal of neuropathology and experimental neurology 2005;64(4):341-9. [\[link\]](#)

126 - Hariri OR

Hariri OR, Khachekian A, Muilli D, et al. Acute-onset cerebellar symptoms in Lhermitte-Duclos disease: case report. Cerebellum 2013;12(1):127-30. [\[link\]](#)

127 - Nieuwenhuis MH

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Familial cancer 2014;13(1):57-63. [\[link\]](#)

128 - Nowak DA

Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? Acta neurologica Scandinavica 2002;105(3):137-45. [\[link\]](#)

129 - Peltier J

Peltier J, Lok C, Fichten A, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden's syndrome. Report of two cases. Neuro-Chirurgie 2006;52(5):407-14. [\[link\]](#)

130 - Perez-Nunez A

Perez-Nunez A, Lagares A, Benitez J, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. Acta neurochirurgica 2004;146(7):679-90. [\[link\]](#)

131 - Pilarski R

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. Journal of medical genetics 2011;48(8):505-12. [\[link\]](#)

132 - Prabhu SS

Prabhu SS, Aldape KD, Bruner JM, et al. Cowden disease with Lhermitte-Duclos disease: case report. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2004;31(4):542-9. [\[link\]](#)

133 - Riegert-Johnson DL

Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hereditary cancer in clinical practice 2010;8(1):6. [\[link\]](#)

134 - Robinson S

Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature. Neurosurgical focus 2006;20(1):E6. [\[link\]](#)

135 - Tan MH

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. American journal of human genetics 2011;88(1):42-56. [\[link\]](#)

136 - Bubien V

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

137 - Farooq A

Farooq A, Walker LJ, Bowling J, et al. Cowden syndrome. Cancer treatment reviews 2010;36(8):577-83. [\[link\]](#)

138 - Fistarol SK

Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome--cutaneous clue to internal malignancy. European journal of dermatology : EJD 2002;12(5):411-21. [\[link\]](#)

139 - IKNL



IKNL. Richtlijn Mammacarcinoom. 2012. [\[link\]](#)

140 - Tan MH

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [\[link\]](#)

141 - VKGN S

VKGN S. Erfelijke tumoren - Richtlijn voor diagnostiek en preventie2010. 114 p [\[link\]](#)

142 - Bubien V

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

143 - IKNL

IKNL. Richtlijn Mammacarcinoom. 2012. [\[link\]](#)

144 - Nieuwenhuis MH

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Familial cancer 2014;13(1):57-63. [\[link\]](#)

145 - Rijsburger AJ

Rijsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28(36):5265-73. [\[link\]](#)

146 - Tan MH

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [\[link\]](#)

147 - VKGN S

VKGN S. Erfelijke tumoren - Richtlijn voor diagnostiek en preventie2010. 114 p [\[link\]](#)

148 - IKNL

IKNL. Richtlijn Schildklier carcinoom. 2014. [\[link\]](#)

149 - NIV

NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen Revisie 2012. 2012:207. [\[link\]](#)

150 - Sadowski SM

Sadowski SM, He M, Gesuwan K, et al. Prospective screening in familial nonmedullary thyroid cancer. Surgery 2013;154(6):1194-8. [\[link\]](#)

151 - Smith JR

Smith JR, Marqusee E, Webb S, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011;96(1):34-7. [\[link\]](#)

152 - Uchino S

Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, et al. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. World journal of surgery 2004;28(11):1099-102. [\[link\]](#)

153 - Barrow P

Barrow P, Khan M, Lalloo F, et al. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. The British journal of surgery 2013;100(13):1719-31. [\[link\]](#)

154 - Bubien V

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma

tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

**155 - [Nieuwenhuis MH](#)**

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2012;14(9):e562-6. [\[link\]](#)

**156 - [NVMDL](#)**

NVMDL. Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance. 2013:82. [\[link\]](#)

**157 - [Tan MH](#)**

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [\[link\]](#)

**158 - [Bubien V](#)**

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

**159 - [Elmasry K](#)**

Elmasry K, Davies AJ, Evans DG, et al. Strategies for endometrial screening in the Lynch syndrome population: a patient acceptability study. Familial cancer 2009;8(4):431-9. [\[link\]](#)

**160 - [Nieuwenhuis MH](#)**

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Familial cancer 2014;13(1):57-63. [\[link\]](#)

**161 - [Renkonen-Sinisalo L](#)**

Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. International journal of cancer Journal international du cancer 2007;120(4):821-4. [\[link\]](#)

**162 - [Tan MH](#)**

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [\[link\]](#)

**163 - [Vasen HF](#)**

Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013;62(6):812-23. [\[link\]](#)

**164 - [Bubien V](#)**

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. Journal of medical genetics 2013;50(4):255-63. [\[link\]](#)

**165 - [Choyke PL](#)**

Choyke PL, Walther MM, Glenn GM, et al. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. Journal of computer assisted tomography 1997;21(5):737-41. [\[link\]](#)

**166 - [Herring JC](#)**

Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. The Journal of urology 2001;165(3):777-81. [\[link\]](#)

**167 - [IKNL](#)**

IKNL. Richtlijn Niercelcarcinoom 2.0. 2010. [\[link\]](#)

**168 - [Mester JL](#)**

Mester JL, Zhou M, Prescott N, et al. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. Urology 2012;79(5):1187 e1-7. [\[link\]](#)

**169 - Nieuwenhuis MH**

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Familial cancer* 2014;13(1):57-63. [[link](#)]

**170 - Smaldone MC**

Smaldone MC, Corcoran AT, Uzzo RG. Active surveillance of small renal masses. *Nature reviews Urology* 2013;10(5):266-74. [[link](#)]

**171 - Tan MH**

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012;18(2):400-7. [[link](#)]

**172 - Bubien V**

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of medical genetics* 2013;50(4):255-63. [[link](#)]

**173 - IKNL**

IKNL. Richtlijn Melanoom 2.0. 2012. [[link](#)]

**174 - Tan MH**

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012;18(2):400-7. [[link](#)]

**175 - Bubien V**

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of medical genetics* 2013;50(4):255-63. [[link](#)]

**176 - Butler MG**

Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *Journal of medical genetics* 2005;42(4):318-21. [[link](#)]

**177 - Hanssen AM**

Hanssen AM, Fryns JP. Cowden syndrome. *Journal of medical genetics* 1995;32(2):117-9. [[link](#)]

**178 - Lachlan KL**

Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, et al. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *Journal of medical genetics* 2007;44(9):579-85. [[link](#)]

**179 - McBride KL**

McBride KL, Varga EA, Pastore MT, et al. Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research* 2010;3(3):137-41. [[link](#)]

**180 - Parisi MA**

Parisi MA, Dinulos MB, Leppig KA, et al. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Journal of medical genetics* 2001;38(1):52-8. [[link](#)]

**181 - Piccione M**

Piccione M, Fragapane T, Antona V, et al. PTEN hamartoma tumor syndromes in childhood: description of two cases and a proposal for follow-up protocol. *American journal of medical genetics Part A* 2013;161A(11):2902-8. [[link](#)]

**182 - Pilarski R**

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*

2013;105(21):1607-16. [[link](#)]

183 - Tan MH

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(2):400-7. [[link](#)]

184 - Hernandez-Aya LF

Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. The oncologist 2011;16(4):404-14. [[link](#)]

185 - Hortobagyi G

Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ, Rugo HS, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. ASCO Annual Meeting 2013.

186 - Iacobas I

Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation. Pediatric blood & cancer 2011;57(2):321-3. [[link](#)]

187 - Lopez-Knowles E

Lopez-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. International journal of cancer Journal international du cancer 2010;126(5):1121-31. [[link](#)]

188 - Marsh DJ

Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, et al. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. Nature clinical practice Oncology 2008;5(6):357-61. [[link](#)]

189 - Miller TW

Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, et al. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. Breast cancer research : BCR 2011;13(6):224. [[link](#)]

190 - Schmid GL

Schmid GL, Kassner F, Uhlig HH, et al. Sirolimus treatment of severe PTEN hamartoma tumor syndrome: case report and in vitro studies. Pediatric research 2014;75(4):527-34. [[link](#)]

191 - Yardley DA

Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Advances in therapy 2013;30(10):870-84. [[link](#)]

192 - Abel TW

Abel TW, Baker SJ, Fraser MM, et al. Lhermitte-Duclos disease: a report of 31 cases with immunohistochemical analysis of the PTEN/AKT/mTOR pathway. Journal of neuropathology and experimental neurology 2005;64(4):341-9. [[link](#)]

193 - Afshar-Oromieh A

Afshar-Oromieh A, Linhart H, Podlesek D, et al. Postoperative cerebellar mutism in adult patients with Lhermitte-Duclos disease. Neurosurgical review 2010;33(4):401-8. [[link](#)]

194 - Goto Y

Goto Y, Hashimoto N, Okita Y, et al. A surgically treated case of Lhermitte-Duclos disease with a precise natural history and high uptake of FDG on PET. Journal of neuro-oncology 2010;97(3):445-50. [[link](#)]

195 - Nowak DA

Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? Acta neurologica Scandinavica 2002;105(3):137-45. [[link](#)]

196 - Perez-Nunez A

Perez-Nunez A, Lagares A, Benitez J, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. Acta neurochirurgica 2004;146(7):679-90. [[link](#)]

197 - Prabhu SS

Prabhu SS, Aldape KD, Bruner JM, et al. Cowden disease with Lhermitte-Duclos disease: case report. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2004;31(4):542-9. [[link](#)]

198 - Zou YH CY

Zou YH CY, Yue ZJ, et al. Unusual posterior fossa mass caused by Lhermitte-Duclos disease with no symptoms in adults. Br J Neurosurg 2012;26:99-101.

# Bijlagen

## 1. Geldigheid

### Actualisatie

Deze module is goedgekeurd op (*datum*). IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze richtlijn. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld.

Houderschap richtlijn De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste kwaliteit wordt uitgevoerd. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijn kan aansprakelijkheid opleveren.

## 2. Algemene gegevens

Initiatief Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

### Autoriserende en betrokken verenigingen

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)  
Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN)  
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)  
Nederlandse Vereniging voor Genetisch Consulenten (NVGC)  
Vereniging van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland afdeling Oncologie (V&VN)

### De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud:

Leven met Kankerbeweging (voorheen Nederlandse Federatie voor Kankerpatiënten (NFK))

### Financiering

Deze richtlijn is gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten van de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

### Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de kankerzorg. IKNL garandeert de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van bestaande richtlijnen wordt ook aandacht besteed aan het ontwikkelen van nieuwe richtlijnen.

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL.

## 3. Samenstelling werkgroep

De meeste werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat van hun vereniging. De werkgroep heeft professionals rondom het vaststellen van de concepttekst gevraagd om mee te lezen en input te geven.

**Leden van de werkgroep** Mw. dr. C.M. Kets, klinisch geneticus, Radboudumc, Nijmegen, voorzitter (Vereniging Klinische Genetica Nederland)  
Mw. S.W. ten Broeke, MSc, arts onderzoeker LUMC, Leiden (op persoonlijke titel)  
Dr. P. Bult, patholoog, Radboudumc, Nijmegen (Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP))  
Mw. B.A.H. Caanen, genetisch consulent, Maastricht UMC+, Maastricht (Nederlandse Vereniging voor Genetisch Consulenten (NVGC))  
Mw. dr. A. Dendooven, patholoog Universitair Medisch Centrum, Utrecht (meeleescommissaris Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN))  
Mw. prof. dr. N. Hoogerbrugge, internist, Radboudumc, Nijmegen (Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN))  
Mw. dr. J.A. de Hullu, gynaecologisch oncoloog, Radboudumc, Nijmegen (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG))  
Mw. prof. dr. T.P. Links, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen (op persoonlijke titel)  
Mw. drs. A. van der Mei, secretaresse, IKNL, Groningen  
Mw. J. van der Meijden, vertegenwoordiger Leven met Kankerbeweging  
S. Pouwels, BSc, coassistent Radboudumc Nijmegen en patiëntvertegenwoordiger  
Mw. drs. J.H. Schieving, (kinder)neuroloog, Radboudumc, Nijmegen (Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN))  
Prof. dr. H.F.A. Vasen, hoogleraar erfelijke tumoren, LUMC, Leiden, medisch directeur Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (SETO)  
Mw. dr. M.J. Velthuis, adviseur richtlijnen, IKNL, Utrecht, procesbegeleider  
Mw. dr. H.M. Zonderland, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVR))

#### 4. Belangenverklaring

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren. Alle werkgroepleden hebben bij aanvang en bij de afronding van het richtlijntraject een belangenverklaring ingevuld. Het is de verantwoordelijkheid van de gemandateerde werkgroep. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via internet.

#### 5. Knelpuntenanalyse

### 5a Resultaten knelpunteninventarisatie onder professionals PTEN Hamartoom tumorsyndroom (PHTS) d.d. 22 september 2013

#### 1. Enquête verzending en openstelling

Enquête is verstuurd naar de volgende (beroeps)verenigingen:

De vragenlijst is verstuurd aan de volgende (beroeps)verenigingen:

1. Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) 2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
  3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
  4. Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MDL)
  5. Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
  6. Nederlandse Internisten Vereeniging (NIV)/Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
  7. Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
  8. Nederlandse Vereniging voor Genetisch Consulenten (NVGC)
  9. Vereniging van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland afdeling Oncologie (V&VN)
  10. Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
  11. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
  12. Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
  13. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
  14. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)
- Medische netwerken/werkgroepen (GE, urologie, gynaecologie, kinderoncologie, mamma, dermatologie, neurologie)
  - Verpleegkundige netwerken
  - Psychosociale netwerken (psychologen, maatschappelijk werkers)

Enquête heeft opengestaan van 18 juli 2013 tot 2 september 2013

#### 2. Respons en respondenten

- In totaal hebben 170 professionals de enquête gestart en deels ingevuld
- 72 van de 170 professionals geven aan dat ze per jaar tenminste 1 patiënt met PHTS zien

	Totaal	
Professional	Respons	Aantal
Totaal	100%	170
Chirurg	11,2%	19
Genetisch consulent	1,2%	2
Gynaecoloog	11,2%	19
Internist-oncoloog	7,1%	12
Kinderarts	10,0%	17
Klinisch geneticus	7,6%	13
Maag-Darm-Leverarts	5,3%	9
Neuroloog	4,1%	7
Patholoog	9,4%	16
Radioloog	3,5%	6
Radiotherapeut	1,8%	3
Uroloog	2,9%	5
Verpleegkundig(e) specialist/nurse practitioner	6,5%	11
Anders, nl	18,2%	31

	Totaal	
Aantal vermoedelijke patiënten met PHTS per	Respons	Aantal

jaar		
Totaal	100%	170
Geen	57,6%	98
1-5	38,2%	65
5-10	1,8%	3
10-20	1,2%	2
Meer dan 20	1,2%	2

	Totaal	
Academisch of perifeer ziekenhuis	Respons	Aantal
Totaal	100%	170
Academisch ziekenhuis	41,2%	70
Perifeer ziekenhuis	45,9%	78
Anders	12,9%	22

### 3. Prioritering PTEN Hamartoom Tumorsyndroom

Knelpunt# De verticale kolommen geven de prioriteit weer van 1 tot 5 waarbij 1 de hoogste en 5 de laagste prioriteit heeft (in aantallen) Ervaart u	Totaal n = 85					Totaal (ranking)
	1 n	2 n	3 n	4 n	5 n	
1. een knelpunt bij het herkennen van het PTEN hamartoom tumorsyndroom bij volwassenen?	7	5	2	11	16	147 (2)
2. een knelpunt bij het herkennen van het PTEN hamartoom tumorsyndroom bij kinderen?	8	3	3	8	8	95 (5)
3. een knelpunt bij besluitvorming over het al dan niet inzetten van DNA onderzoek naar het PTEN hamartoom tumorsyndroom bij volwassenen?	3	3	2	8	3	62 (8)
4. een knelpunt bij besluitvorming over het al dan niet inzetten van DNA onderzoek naar het PTEN hamartoom tumorsyndroom bij kinderen?	6	7	4	2	1	45 (11)
5. onvoldoende kennis over de risico's op het ontwikkelen van kanker bij patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	3	8	16	16	6	161 (1)
6. onvoldoende kennis over de prevalentie van benigne laesies bij patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	5	9	10	2	6	91 (6)
7. onvoldoende kennis over het risico op het ontwikkelen van Lhermitte Duclos bij patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	7	7	6	1	2	53 (9)
8. onvoldoende kennis over optimale surveillances bij patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom (naar kanker, benigne laesies en Lhermitte Duclos)?	6	2	8	7	14	132 (3)
9. onvoldoende kennis over het te volgen behandelbeleid bij Lhermitte Duclos bij patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	2	3	0	2	3	31 (14)
10. onvoldoende kennis over de psychosociale problematiek van patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	7	8	2	2	0	37 (12)
11. onvoldoende kennis over optimale psychosociale begeleiding van patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	0	2	4	3	4	48 (10)
12. een knelpunt bij de informatieoverdracht aan patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	2	2	3	3	2	37 (12)



13. een knelpunt in de kennis van patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom over reproductieve mogelijkheden?	2	3	2	1	2	28 (15)
14. onvoldoende regie in de surveillance en behandeling van patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	5	5	7	9	3	87 (7)
15. versnippering van de zorg aan patiënten met het PTEN hamartoom tumorsyndroom?	10	6	9	6	7	108 (4)

## Uitleg

### 4. Extra knelpunten bij PTEN Hamartoom tumorsyndroom

Er waren drie extra knelpunten door de professionals aangegeven, namelijk:

- screening middels FDG-PET
- een duidelijk surveillance protocol voor deze patiënten
- 'in richtlijn moet duidelijk aangegeven worden dat bij polyposis syndromen op kinderleeftijd aan PHTS gedacht moet worden'

## 5b Resultaten knelpunteninventarisatie onder patiënten en naasten Richtlijn PTEN Hamartoom tumorsyndroom (PHTS) d.d. 08 januari 2014

### 1. Enquête verzending en openstelling

De enquête is verspreid via:

- Leven met Kankerbeweging (voorheen NFK)
- Website PTEN.nl

### 2. Respons en respondenten

- In totaal hebben 13 patiënten en naasten de enquête gestart en deels ingevuld
- Na opschoning (2 respondenten verwijderd die de enquête niet verder hebben ingevuld) bleven 11 patiënten/naasten over

	Respons %	Aantal
Totaal	100	11
Patiënt	63,6	7
Familielid van een patiënt	27,3	3
Partner	9,1	1
Ouder	18,2	2
Beide	9,1	1
Ouder dan 16 jaar?	72,7	8
• Ja	0	0
• Nee	27,3	3
• Niet ingevuld		
		<b>Gemiddelde (range)</b>
Leeftijd, waarop PHTS is vastgesteld		27 (0-52)
	Respons %	Aantal
Tijd tot diagnose vanaf eerste verschijnselen	45,5	5
• Kortere dan 1 jaar	54,5	6
• 1 jaar of langer		

### 3. Tevredenheid

	<b>Ja n (%)</b>	<b>Nee n (%)</b>	<b>n.v.t. n (%)</b>
1. Heeft u het gevoel dat de aandoening van u/uw familielid goed behandeld wordt?	5 (46)	4 (36)	2 (18)
2. Bent u tevreden over hoe de controles bij u/uw familielid verlopen?	7 (64)	4 (36)	0 (0)
3. Bent u tevreden hoe de artsen en/of verpleegkundigen met u/uw familielid omgaan?	6 (55)	5 (46)	0 (0)
4. Heeft u/uw familielid regelmatig lange wachttijden voor een onderzoek of uitslag van een onderzoek of polibezoek?	7 (64)	4 (36)	0 (0)
5. Begrijpt u de uitleg die artsen/verpleegkundigen aan u/uw familielid geven?	9 (82)	2 (18)	0 (0)
6. Heeft u/uw familielid een folder of brief gekregen met daarin informatie over PHTS of is u verteld waar u informatie op een website over PHTS kunt lezen?	6 (55)	5 (45)	0 (0)
Zo ja, begreep u de informatie?	5 (83)	1 (17)	
7. Is er ondersteuning aangeboden bij het verwerken van (de gevolgen van) PHTS?	3 (27)	8 (73)	0 (0)
8. Bent u tevreden over de ondersteuning bij het omgaan met PHTS ?	1 (9)	7 (64)	3 (27)

#### 4. Extra knelpunten bij PTEN hamartoom tumorsyndroom:

Er waren extra knelpunten door de patiënten aangegeven, namelijk:

- Beter informatieverstrekking door 1 persoon, 1 contactpersoon in een ziekenhuis die je de weg wijst.
- Communicatie die andere artsen verstrekt kunnen worden, evt. door de patiënt zelf.
- Juiste info, opvolgschema van onderzoeken (heb zelf jaarlijks bloedafname moeten voorstellen), emotionele begeleiding
- Goed behandelplan. Wat als het niet gevonden is in DNA en je hebt het wel.
- Informatie over behandelingen.
- Organisatie van zorg alle onderzoeken op 1 dag.
- Dat ik niet steeds moet uitleggen wat Cowden is.
- Bodyscan?
- Een duidelijk overzicht dat alle risicogebieden omvat zodat ik het telkens weer kan uitprinten en meenemen naar de o
- Informatievoorziening, communicatie, 1 coördinerend behandelaar die op de hoogte is van de uitslagen van alle onde

#### 6. Uitgangsvragen

Nr.	EB <sup>1</sup> / CB <sup>2</sup>	Uitgangsvraag
2.	CB	Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

3.	CB	Wat is de rol van de patholoog in de herkenning van PHTS?
4.	CB	Wat is het risico op kanker bij patiënten met PHTS?
5.	CB	Komen benigne neoplasieën bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?
5.a	CB	Wat is het risico op benigne mamma-afwijkingen bij patiënten met PHTS?
5.b	CB	Komen benigne schildklierafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?
5.c	CB	Komen benigne gastro-intestinale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?
5.d	CB	Komen benigne urogenitale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?
5.e	CB	Komen benigne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij uit?
6	CB	Wat is het risico op Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance op LDD?
7	CB	Welke surveillance is bij patiënten met PHTS geïndiceerd?
7.a	CB	Welke surveillance van de mamma wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?
7.b	CB	Welke surveillance van de schildklier wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?
7.c	CB	Welke surveillance van het colon wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?
7.d	CB	Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van het endometrium geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?
7.e	CB	Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de nieren geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?
7.f	CB	Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de huid geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?
7.g	CB	Wat is het risico op ontwikkelingsachterstand bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance?
8.a	CB	Behandelmogelijkheden: Worden mTOR remmers geadviseerd bij

8.b	CB	patiënten PHTS? Behandelmogelijkheden: Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?
9.	CB	Welke vorm van informatieoverdracht wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?
10.	CB	Welke psychosociale begeleiding wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?
11.a	CB	Waar (perifeer versus universitair medisch centrum) moet de behandeling voor welke patiënt met PHTS plaatsvinden om de continuïteit van zorg te kunnen waarborgen?
11.b	CB	Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met PHTS?

<sup>1</sup> Evidence Based methodiek

<sup>2</sup> Consensus Based methodiek

### 7. Implementatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de richtlijnen database ([www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl)). Ook wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) literatuur.

### 8. Zoekverantwoording

Elke module van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing en de conclusie.

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en vervolgens is de evidence van de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen.

### 9. flowchart 2

VRO  
Is

Doorloop de onders

MC = Mammacarcinoom in de fam

Één van de volgende situaties:

- MC < 40
- bilateraal MC of meerdere tumoren in 1 mam
- 1<sup>e</sup> graads man met MC
- MC < 50 en prostaatkanker < 60 in dezelfde ta
- MC < 50 en 1 of meer 1<sup>e</sup> graads met MC < 50
- MC en 2 of meer 1<sup>e</sup> en/of 2<sup>e</sup> graads met MC, v
- MC en OC/TC bij 1 persoon

10. Bijlage 10 Uitgangsvragen

**2 HERKENNING EN DIAGNOSTIEK**

***Uitgangsvraag***

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische ve

**3 PATHOLOGIE**

***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de patholoog in de herkenning van PHTS?

**4 RISICO'S OP KANKER**

***Uitgangsvraag***

Wat is het risico op kanker bij patiënten met PHTS?

**5 RISICO OP BENIGNE AFWIJINGEN**

**5.1 Risico op benigne neoplasieën: algemeen**

***Uitgangsvraag***

Komen benigne neoplasieën bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie?

**5.2 Risico op benigne mamma-afwijkingen**

***Uitgangsvraag***

Wat is het risico op benigne mamma-afwijkingen bij patiënten met PHTS en waar bestaan zij uit?

**5.3 Risico op benigne schildklierafwijkingen**

***Uitgangsvraag***

Komen benigne schildklierafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar besta

**5.4 Risico op benigne gastro-intestinale afwijkingen**

***Uitgangsvraag***

Komen benigne gastro-intestinale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en wa

**5.5 Risico op benigne urogenitale afwijkingen**

***Uitgangsvraag***

Komen benigne urogenitale afwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bes

**5.6 Risico op benigne huidafwijkingen**

***Uitgangsvraag***

Komen benigne huidafwijkingen bij patiënten met PHTS vaker voor dan bij de algemene populatie en waar bestaan zij

**6 RISICO OP LHERMITTE DUCLOS DISEASE (LDD)**

***Uitgangsvraag***

Wat is het risico op Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance op LDD?

**7 SURVEILLANCE**

**7.1 Surveillance: algemeen**

***Uitgangsvraag***

Welke surveillance is bij patiënten met PHTS geïndiceerd?

**7.2 Surveillance mamma**

***Uitgangsvraag***

Welke surveillance van de mamma wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

**7.3 Surveillance schildklier**

***Uitgangsvraag***

Welke surveillance van de schildklier wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

**7.4 Surveillance colon**

***Uitgangsvraag***

Welke surveillance van het colon wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

### **7.5 Surveillance endometrium**

#### ***Uitgangsvraag***

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van het endometrium geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **7.6 Surveillance nieren**

#### ***Uitgangsvraag***

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de nieren geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **7.7 Surveillance huid**

#### ***Uitgangsvraag***

Wordt bij patiënten met PHTS surveillance van de huid geadviseerd en hoe moet men deze uitvoeren?

### **7.8 Surveillance ontwikkeling**

#### ***Uitgangsvraag***

Wat is het risico op ontwikkelingsachterstand bij patiënten met PHTS en is er reden voor surveillance?

## **8 BEHANDELING**

### **8.1 mTOR-remmers**

#### ***Uitgangsvraag***

Worden mTOR-remmers geadviseerd bij patiënten PHTS?

### **8.2 Operatie bij Lhermitte Duclose Disease (LDD)**

#### ***Uitgangsvraag***

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease?

## **9 VOORLICHTING EN COMMUNICATIE**

#### ***Uitgangsvraag***

Welke vorm van informatieoverdracht wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **10 PSYCHOSOCIALE BEGELEIDING**

#### ***Uitgangsvraag***

Welke psychosociale begeleiding wordt bij patiënten met PHTS geadviseerd?

## **11 ORGANISATIE VAN ZORG**

#### ***Uitgangsvraag***

- a. Waar (perifeer versus universitair medisch centrum) moet de behandeling voor welke patiënt met PHTS plaatsvinden?
- b. Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met PHTS?

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.