

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 studiebevolking gedeeld door de 'verwachte' frequentie van kanker in een grotere referentiepopulatie met een zelfde leeftijdsverdeling.

Veel review artikelen [[Calva 2008](#)⁶⁰, [Eng 2003](#)⁶³, [Nusbaum 2006](#)⁷², [Pilarski 2009](#)⁷³] en [[Manfredi 2010](#)⁶⁶] 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](#)⁵⁸, [Hanssen 1995](#)⁶⁴, [Starink 1986](#)⁷⁸]. Hierbij zijn geen cumulatieve risico's berekend. Riegert-Johnson [[Riegert-Johnson 2010](#)⁷⁵] 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](#)⁵⁹, [Nieuwenhuis 2014](#)⁷⁰, [Tan 2012](#)⁷⁹].

Tan et al:

In 2012 werd een studie beschreven door Tan [Tan 2012⁷⁹], 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 2013⁵⁹] 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 2014⁷¹]. 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

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

	Prospectief gerekruteerd 368 mutatiedragers		25 (20-32)	85.2% (71.4-99.1%)
[Bubien 2013 ⁵⁹]	Retrospectief 146 mutatiedragers	23/68 (34%)	39 (25-59)	77% tot 70 jaar (59-91%)
[Nieuwenhuis 2014 ⁷¹]	Retrospectief 180 mutatiedragers	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 ⁶⁴]	Retrospectief	7/98 (7%)		
[Starink 1986 ⁷⁸]	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 ⁷⁸]	Retrospectief Combinatie (n=211) van patiënten uit de literatuur en patiënten uit de eigen kliniek (10%)			21% tot 70 jaar (14-29%)
[Ngeow 2011 ⁶⁹]	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 ⁷⁴]*	Retrospectief 172 mutatie dragers	13/172 (8%)		
[Smith 2011 ⁷⁷]	Retrospectief 7 kinderen met PTEN mutatie, selectie kinderendocrinoloog	5/7 (71%) waarvan 1 gediagnosticeerd op volwassen leeftijd (22 jaar)		
[Tan 2012 ⁷⁹]	Prospectief gerekruteerd 368 mutatie dragers	48/368 (13%)	51 (38-67)	35.2% life time (19.7-50.7%)
[Bubien 2013 ⁵⁹ **]	Retrospectief 146 mutatie dragers	17%	Vrouwen 43 (20-82) Mannen 200 (106-342)***	38% tot 70 jaar (25-56%)
[Nieuwenhuis 2014 ⁷¹]	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

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

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

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

	gerekruteerd 368 mutatiedragers		(5.6-17.4)	(3.8-14.1%)
[Bubien 2013 ⁵⁹]	Retrospectief 146 mutatiedragers	4/146 (3%)	Vrouwen: 6.7 (0.09-37.1)# Mannen: 5.7 (1.14-16.6)	
[Nieuwenhuis 2012 ⁷⁰ , Nieuwenhuis 2014 ⁷¹]	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)
[Pilarski 2011 ⁷⁴]*	Retrospectief 172 mutatiedragers	2/172 (1%)		
[Tan 2012 ⁷⁹]	Prospectief gerekruteerd 368 mutatiedragers		8.5 (4.1-15.6)	6% (1.6%-9.4%)
[Bubien 2013 ⁵⁹]	Retrospectief 146 mutatiedragers	9/146 (6%)	Vrouwen 28.3 (7.6-35.4) Mannen 39.4 (10.6-100.9)	
[Nieuwenhuis 2014 ⁷¹]	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 2012⁷⁹] 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 2013⁵⁹]. 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 2014⁷¹]. 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 2011⁶⁹, Smith 2011⁷⁷]. 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 2013⁵⁷, Cho 2008⁶¹]. Een 17-jarige jongen met PHTS en testiscarcinoom is beschreven door Devi [Devi 2007⁶²].

Genotype-fenotype correlatie Er zijn diverse studies gedaan naar genotype-fenotype 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-fenotype correlatie bestaat bij PHTS [Nelen 1999⁶⁸] 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 2012⁷⁹]. Deze correlatie wordt niet bevestigd door Bubien [Bubien 2013⁵⁹], mogelijk door de kleine aantallen en omdat promotor mutaties niet door iedereen bepaald worden vanwege discutabele pathogeniteit. Nieuwenhuis vindt een positieve correlatie tussen non-missense mutaties en schildklierkarcinoom ($p=0.014$) [Nieuwenhuis 2014⁷⁹]. 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 2013⁵⁹, Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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 2013⁵⁹, Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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

[Ngeow 2011⁶⁹, Smith 2011⁷⁷]

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

[Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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

[Bubien 2013⁵⁹]

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 2013⁵⁹, Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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

[Bubien 2013⁵⁹, Nelen 1999⁶⁸, Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]

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 2013⁵⁹, Nieuwenhuis 2014⁷¹, Tan 2012⁷⁹]. 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.