

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](#)¹⁸⁴, [Lopez-Knowles 2010](#)¹⁸⁷]. 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](#)¹⁸⁹]. 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](#)¹⁹¹]. 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](#)¹⁸⁵]. Op de website 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. 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](#)¹⁹⁰]. 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](#)¹⁸⁶, [Marsh 2008](#)¹⁸⁸].

Verschillende 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 2013¹⁹¹](#)]

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:

Verschillende 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