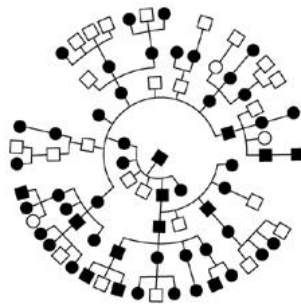


Activiteitenverslag 2012



Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren

1. Algemeen	3
1.1. OPSPORING HOOG RISICO GROEPEN.....	3
1.2. RICHTLIJNEN ERFELIJKE (DARM)KANKER.....	4
1.3. SAMENWERKING KLINISCH GENETICI / BEHANDELEND SPECIALISTEN	4
2. Registratie	5
2.1. AANMELDING FAMILIES VOOR REGISTRATIE	5
2.2. BEVORDEREN VAN COMMUNICATIE MET SPECIALISTEN	5
3. Screening	6
3.1. FACTS-STUDIE (ZONMW)	6
3.2. PANCREASSCREENING BIJ P16 CARRIERS (LEDEN UIT FAMMM)(OORSPRONKELIJK GEFINANCIERD DOOR ZONMW)	6
3.3. LYNCH SYNDROOM	7
3.4. FAMILIES MET ERFELIJKE MELANOMEN (FAMMM)	8
3.5. ERFELIJKE BORSTKANKER (BRCA-1 EN -2)	8
4. Voorlichting & Onderwijs	8
5. Wetenschappelijk onderzoek	9
5.1. FAMILIAIRE ADENOMATEUZE POLYPOSIS (FAP)	9
5.2. LYNCH SYNDROOM.....	10
5.3. ERFELIJK PROSTAATCARCINOOM (HPC).....	10
5.4. ERFELIJK MAAGCARCINOOM	10
6. Organisatie	11
6.1. BESTUUR.....	11
6.2. PERSONEEL	11
6.3. COMMISSIE VAN TOEZICHT	11
VOORDRACHTEN, BUITENLANDSE REIZEN EN PUBLICATIES 2010	12

De missie van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren is door vroege opsporing van erfelijke tumoren onnodige sterfte te voorkomen. Om dit te bereiken biedt de landelijke registratie de specialisten haar steun aan bij de behandeling van erfelijk belaste patiënten. De registratie helpt binnen een familie alle betrokkenen op te sporen, hen te informeren over hun sterk verhoogde risico op kanker en het belang van preventief onderzoek. Zij ziet toe op de kwaliteit van de zorg en de voortgang van de levenslang noodzakelijke controles. Daarnaast is de Stichting een steunpunt voor de patiënten en families. De registratie bevordert wetenschappelijk onderzoek met als doel de screeningsprogramma's te verbeteren en de kennis betreffende erfelijke tumoren te vergroten.

Alle activiteiten beschreven in dit jaarverslag zijn erop gericht om bovenstaande missie te volbrengen.

1. Algemeen

In 2012 is aandacht gegeven aan de mogelijkheid van opsporing van families erfelijk belast met kanker via het Bevolkingsonderzoek Darmkanker en aan het ontwikkelen van nieuwe richtlijnen. Tevens werd in samenwerking met Ministerie van VWS gezocht naar nieuwe wegen van financiering van de activiteiten van de StOET.

1.1 Opsporing erfelijke kanker

Eind 2013 zal het bevolkingsonderzoek (BVO) op darmkanker in Nederland worden ingevoerd. Personen van 55 jaar en ouder zullen een zgn. FOBT (Fecal Occult Blood)-test worden aangeboden waarbij gekeken wordt naar de aanwezigheid van bloed in de faeces.

Er zijn een aantal opties om de opsporing van erfelijke darmkanker rond het BVO te bevorderen. Op de eerste plaats zou de 'awareness' in de algemene bevolking voor het bestaan van erfelijke darmkanker kunnen toenemen als in de uitnodigingsbrief voor de screeningstest het bestaan van erfelijke vormen van darmkanker genoemd wordt met het advies in deze gevallen contact op te nemen met de huisarts. De medisch directeur (MD) die deelneemt in een van de BVO-commissies van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft hiervoor gepleit. Helaas werd na uitvoerige discussies hiervan afgezien omdat men vreesde dat toevoegen van deze informatie de betrokkenen zou kunnen afleiden bij de keuze mee te doen aan het BVO.

Een tweede belangrijk moment waarop erfelijke belaste personen kunnen worden getraceerd is door het afnemen van een gedegen familie anamnese bij personen die vanwege een positieve uitslag een colonoscopie moeten ondergaan. Om een goed advies te kunnen geven met betrekking

tot het termijn van eventuele vervolgscopte is deze informatie ook onmisbaar. Tenslotte zal rond de invoering van het BVO er veel aandacht in de media zijn over darmkanker en de rol van voeding en erfelijke factoren bij het ontstaan ervan.

In 2012 zijn plannen gemaakt om een registratie van Lynch syndroom families op te zetten in Suriname. In samenwerking met een patholoog i.o. (Drs C.Doebar) en een MDL-arts (Dr F.L.Mohamed) in Paramaribo en de afdeling Pathologie van de Erasmus Universiteit is een protocol ontwikkeld. In 2013 zal het project van start gaan.

1.2. Richtlijnen

In 2012 zijn de Europese richtlijnen voor behandeling van patiënten met Lynch syndroom uit 2007 geupdated. In een discussie tijdens twee workshop in 2011 en 2012 waarin 35 vertegenwoordigers uit 13 landen aanwezig waren zijn klinisch relevante vragen geformuleerd die vervolgens door middel van literatuuronderzoek zijn beantwoord. De publicatie van de richtlijnen in GUT is beschikbaar voor alle artsen (Open access) die met deze ziekte te maken hebben.

Voorts was de StOET in 2012 betrokken bij het formuleren van richtlijnen ten behoeve van MDL-artsen voor beleid bij coloscopische controle van personen met een verhoogd risico op darmkanker vanwege een positieve familie geschiedenis. De richtlijnen zullen in 2013 aan de beroepsgroep ter goedkeuring worden voorgelegd.

1.3. Financiering Landelijke Registratie Erfelijke Kanker

Sinds bekend geworden is dat het Ministerie van VWS besloten heeft om de subsidie voor de StOET op termijn te staken, worden alle mogelijkheden van alternatieve financiering geëvalueerd. De StOET wordt bij haar zoektocht actief bijgestaan door medewerkers van het Ministerie die het voortbestaan van de registratie van groot belang vinden. Op de eerste plaats is de financiering van vergelijkbare instanties als de StOET bestudeerd. Daarnaast heeft overleg met zorgverzekeraars en andere instanties plaatsgevonden. De conclusie is dat financiering via de zorgverzekeraars het meest voor de hand ligt omdat de activiteiten van de registratie onderdeel zijn van de reguliere zorg voor personen met aanleg voor erfelijk kanker.

2. REGISTRATIE

2.1. Aanmelding families voor registratie

In 2012 zijn een groot aantal families aangemeld voor registratie. In tabel 1 zijn voor iedere erfelijke aandoening het aantal personen genoemd geregistreerd op 1-1-2013.

Tabel 1 Aantal personen geregistreerd bij de STOET per 1 januari 2013

Syndroom	Aantal geregistreeerde personen op 1-1-2013
Erfelijke (non-polyposis) darmkanker	3957
Familiaire Adenomeuze Polyposis	2969
Erfelijk mamma-ovariumcarcinoom	3515
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	5442
Erfelijk prostaatcarcinoom	900
Peutz-Jeghers syndroom	50

Alle behandelende artsen worden geadviseerd over het te volgen screeningsbeleid. Indien bij evalueren van de screeninggegevens blijkt dat familieleden niet volgens de huidige richtlijn worden behandeld en gescreend, worden de specialisten daarvan op de hoogte gesteld (mede door toezending van het richtlijnenboekje). Ook als wordt vastgesteld dat familieleden in een bepaalde tak van de familie anders worden gescreend dan familieleden in een andere tak, worden de artsen daarover geïnformeerd.

2.2. Bevorderen van communicatie met specialisten

De STOET heeft een gecomputeriseerd remindersysteem opgezet met als doel de voortgang van de levenslange screeningsonderzoeken te waarborgen. In de praktijk komt het erop neer dat vanuit de STOET een bericht wordt gestuurd naar de behandelend specialist, waarin kenbaar wordt gemaakt dat een bepaalde patiënt (opnieuw) in aanmerking komt voor screenings-onderzoek. De specialist stuurt vervolgens de uitslag van het onderzoek naar de registratie (of een copie van de brief aan de huisarts) en informeert de Stoet over het tijdstip van de volgende screeningsronde.

In 2012 zijn alle specialisten van de bij de STOET geregistreeerde personen op deze wijze geïnformeerd. Wanneer hierbij bleek dat personen zich onttrokken hadden aan de screening werd actie ondernomen. Allereerst zullen deze patiënten opnieuw door de specialist worden opgeroepen voor onderzoek. Bij uitblijven van een reactie van de betrokkenen, wordt de huisarts gevraagd om de patiënt nogmaals te informeren over het belang van periodiek onderzoek. Met deze benadering wordt voorkomen dat patiënten tussen wal en schip vallen en zich uiteindelijk presenteren met klachten waarbij in veel gevallen al sprake is van een carcinoom.

3. SCREENING

Omdat de STOET de uitslagen van surveillance bij de diverse erfelijke tumorsyndromen al meer dan 25 jaar verzamelt, is de landelijke database zeer geschikt voor studies gericht op evaluatie van de effectiviteit van surveillance. De Stoet spoort alle onderzoekers in Nederland aan om van de verzamelde gegevens gebruik te maken. De onderzoeken worden gesubsidieerd door fondsen zoals KWF, MDL-stichting, ZONMW of Europese fondsen. Alle studies hebben tot doel om de effectiviteit van de surveillance te verhogen en de zorg voor de patiënten met erfelijke kanker te verbeteren. In 2012 werd door vele onderzoekers gebruik gemaakt van de databases (zie www.stoet.nl). Hieronder volgen enkele voorbeelden van dergelijke studies.

3.1. FACTS-studie (ZONMW)

Bijna 10 jaar geleden, werd een landelijk onderzoek (de zogenaamde FACTS-studie (familiaal colorectaal carcinoom screening studie)) gestart dat als belangrijkste doelstellingen heeft,

- (1) evalueren van de opbrengst van surveillance in families belast met familiair darmkanker en
- (2) nagaan wat het beste screeningsinterval is, 3 of 6 jaar.

In 2011 is de uitkomst van de eerste screeningronde bekend geworden. De resultaten laten zien dat het percentage opgespoorde adenomen twee keer zo hoog is in vergelijking met de opbrengst gerapporteerd in de literatuur voor personen uit de algemene bevolking. Ook het percentage adenomen met advanced pathologie was hoger dan gerapporteerd voor niet-geselecteerde personen. De resultaten van het eerste deel van het onderzoek zijn gepubliceerd in GUT. In 2012 zijn de meeste resultaten van de tweede surveillance ronde ontvangen; begin 2013 worden de resultaten geanalyseerd en kan een advies worden gegeven met betrekking tot het beste screeningsinterval bekend (3 of 6 jaar).

3.2. Pancreasscreening bij P16 carriers (leden uit FAMMM)(oorspronkelijk gefinancierd door ZONMW)

Dragers van een p16-mutatie hebben, naast een verhoogd risico op melanoom, ook een verhoogd risico (bijna 20%) op ontwikkeling van pancreascarcinoom. Bij de FAMMM-registratie van de StOET zijn 310 families bekend.

In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt in het kader van een wetenschappelijk project sinds 2000 een groep van circa 80-100 dragers van een P16-mutatie, periodiek onderzocht door middel van een Magnetic Resonance imaging (MRI) van de pancreas. De resultaten laten zien dat door surveillance de pancreastumoren vrijwel altijd worden vastgesteld in een stadium dat operatie nog mogelijk is.

In 2012 is onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van voorloper lesies bij de ontwikkeling van pancreascarcinoom. In samenwerking met Duitse onderzoekers is bestudeerd of er verschil was in de aanwezigheid van voorloperafwijkingen (cysteuze afwijkingen) tussen patiënten met een p16 mutatie en personen uit families met Familiair Pancreascarcinoom (FPC). Het onderzoek verricht door T. Potjer (Medisch student) en I.Schot (MDL-arts i.o.) liet zien dat cysteuze lesies veel vaker werden gezien bij leden van FPC-families terwijl pancreascarcinoom juist veel vaker optrad in de

p16 families. De resultaten suggereren dat de voorloper lesies bij p16 een groter maligne potentieel hebben. Op basis van de studie zou het screeningsprotocol kunnen worden aangepast aan het type hoogrisicogroep.

3.3. Lynch Syndroom

Leden van families met het Lynch Syndroom (LS) hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van verschillende tumoren (colorectum, endometrium, maag, dunne darm, urinewegen, etc.). Hieronder volgen enkele voorbeelden van onderzoek naar de effectiviteit van screening op deze tumoren:

- Dunne darm: In 2009 is gestart met een onderzoek naar de waarde van surveillance (met behulp van een videocapsule (VC)) van de dunne darm bij LS-patiënten. Dit is een landelijke studie die vanuit het UMC Groningen door Drs.J.Haanstra (MDL-arts i.o.) wordt gecoördineerd. Eind 2012 waren 200 patiënten in deze studie geïnccludeerd. Bij twee patiënten (1%) werd een neoplastische lesie vastgesteld (adenoom en carcinoom) beide gelokaliseerd in het duodenum. Bij een (symtomatische) patient werd 7 maanden na het (negatieve) VC-onderzoek een carcinoom in het duodenum vastgesteld. (KWF-project: Projectleiders: Dr. J.J. Koornstra, Prof. Dr. J. Kleibeuker en Prof. Dr. H.F.A. Vasen).
- Colon: Patiënten met Lynch syndroom ondergaan tweejaarlijks coloscopieën met als doel poliepen op te sporen en te verwijderen en hiermee de ontwikkeling van darmkanker te voorkomen. In 2012 is door een Drs J.Haanstra onderzocht wat de kenmerken waren van darmkankers die binnen twee jaar na een coloscopie werden gediagnosticeerd. Uit het onderzoek bleek dat de meeste tumoren gelokaliseerd waren in het rechter colon en dat bij 16% de scopie voorafgaand aan de ontwikkeling van kanker niet volledig was. Bij zes van de 9 patiënten die bij de eerdere scopie een poliep hadden was de darmkanker gelokaliseerd in het zelfde gebied van het colon. Deze bevinding suggereert dat de poliep niet volledig is verwijderd. Het merendeel van de ontdekte tumoren waren in een vroegstadium zonder uitzaaiingen.
- Value-based care voor Lynch syndroom patiënten: Een aantal jaren geleden werd door Porter (New England Journal of Medicine 2010) een nieuwe vorm van patientenzorg voorgesteld welke is gebaseerd op 'Patient Value'. 'Patient Value' wordt gedefinieerd als uitkomstmaten die relevant zijn voor de patient, gerelateerd aan de kosten van de zorg. Kenmerkend voor de nieuwe benadering is dat de bijdragen van alle specialisten betrokken bij de zorg van Lynch syndroom patiënten even belangrijk zijn en dat alle betrokken specialisten derhalve mede-verantwoordelijk zijn voor het eindresultaat. In 2012 hebben alle specialisten in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) betrokken bij de zorg van deze patiënten (genetisch consultant, klinisch geneticus, psycholoog, MDL-arts, gynaecoloog, chirurg en registratie-medewerkers), de geleverde zorg op elke afdeling bestudeerd en hebben zij zes uitkomstmaten geïdentificeerd. Vervolgens werd door middel van een kleine enquête onder Lynch syndroom patiënten onderzocht of deze parameters voor patiënten relevant waren. Dit bleek inderdaad het geval. Voorts werd nog een analyse gemaakt van de kosten van alle onderzoeken rond het Lynch syndroom. Hieruit bleek o.a. dat de geschatte kosten van de activiteiten van de registratie relatief laag waren ten opzichte van de kosten van de totale zorg. In de komende jaren zullen de uitkomstmaten worden geïmplementeerd met als doel de zorg voor de patiënten te verbeteren. De nieuwe

methode van zorg ontwikkeld voor Lynch syndroom patienten kan als model dienen voor andere erfelijke vormen van kanker.

3.4. Families met erfelijke melanomen (FAMMM)

Al een aantal jaren wordt door een promovendus (Drs. J. van der Rhee, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, promotor: Prof.dr. W.Bergman) onderzoek gedaan naar de waarde van surveillance in FAMMM-families geregistreerd bij de STOET. Totaal werden 450 personen gedurende 15 jaar gevolgd in 85 ziekenhuizen in Nederland. Bij 37 personen werden melanomen vastgesteld. Het risico om een melanoom in 10 jaar te ontwikkelen bedroeg 10%. De melanoma werden significant vaker vastgesteld bij families met een p16-mutatie in vergelijking met families zonder deze mutatie. Ook was de opbrengst van surveillance hoger in families met tenminste drie melanomen vergeleken met families met twee leden met melanoom (borderline significant). De gemiddelde Breslow dikte (een belangrijke prognostische factor) van de melanomen was significant kleiner dan de dikte van melanomen vastgesteld voor start van de surveillance. Geen van de personen bij wie een melanoom is ontdekt is aan de gevolgen daarvan overleden. Het onderzoek is in 2012 afgerond en is ter publicatie aangeboden.

3.5. Prostaatcarcinoom bij mannelijke dragers van BRCA-1 en -2-mutaties

Surveillance op prostaatcarcinoom bij mannen uit BRCA-1 of -2 families: Uit onderzoek blijkt dat mannelijke dragers van een BRCA-1 of -2 mutatie een (licht) verhoogd risico hebben op ontwikkeling van prostaatcarcinoom. In een (internationaal) onderzoeksverband gecoördineerd vanuit de UK (Prof. R. Eeles) wordt de waarde van periodiek onderzoek op prostaatkanker onderzocht. Het onderzoek wordt in Nederland gecoördineerd door de STOET (Drs. J. Ringelberg-Borsboom) in samenwerking met Prof. Dr. B. Kiemeneij (Nijmegen Universitair Medisch Centrum St. Radboud) en Dr. C. van Asperen (Klinisch Genetisch Centrum Leiden) namens alle klinische genetische centra. In 2010 werd voor dit onderzoek subsidie verkregen van een Europees fonds (Association for International Cancer Research) (Prof. Dr. B. Kiemeneij). In 2012 zijn in het Nederlandse deelonderzoek een groot aantal personen geïncludeerd (576). Er waren 266 dragers van een BRCA1 of 2 mutatie en 309 controles. Bij 13% werd een verhoogd PSA gevonden en bij 14 mannen (2.4%) werd uiteindelijk een prostaatcarcinoom gediagnosticeerd. De opbrengst van surveillance was iets hoger in de groep van mannelijke BRCA2 dragers dan in de controle groep.

4. VOORLICHTING & ONDERWIJS

In de loop van 2012 werden wederom vele presentaties over diverse erfelijke vormen van kanker gegeven in binnen- en buitenland (zie bijlage). Daarnaast zijn vele artikelen geschreven teneinde de kennis betreffende erfelijke kanker te verhogen (zie bijlage). De folders die de Stoet heeft geschreven over de diverse erfelijke vormen van kanker zijn zondig geactualiseerd.

4.1. Voorlichting aan patienten met zeldzame erfelijke tumorsyndromen

In 2012 werd eveneens veel aandacht gegeven aan voorlichting van personen die behoren tot families met zeldzame erfelijke tumorsyndromen met name personen die lijden aan het Cowden

syndroom. Deze erfelijke aandoening wordt gekenmerkt door een verhoogde kans op mammacarcinoom, schildkliercarcinoom en hersentumoren. In samenwerking met artsen uit Nijmegen werd op 2 juni een patiënteninformatie dag georganiseerd. Er waren meer dan 50 personen aanwezig. De onderwerpen die aan de orde kwamen waren: (1) Wat is het Cowden syndroom? (door Mevr. Dr.M.Kets, klinisch geneticus); (2) Adviezen voor screening (Mevr. Dr. M. Nieuwenhuis, Jeugdarts i.o.); (3) Cowden syndroom op de kinderleeftijd (Mevr. Dr. J.Schieving, kinderneuroloog) en (4) Neurologische afwijkingen op volwassenleeftijd (Prof.Dr G.Padberg, Neuroloog). De voordrachten zijn samengevat op de website van de StOET (www.stoet.nl).

De informatie werd heel goed door de patienten ontvangen. Het plan is om jaarlijks een dergelijke dag te organiseren.

Daarnaast werd nog een voordracht gegeven op de patientencontact dag van personen met het Von Hippel Lindau syndroom

5. WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

5.1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) an andere vormen van polyposis

- MUTYH-onderzoek: Al enkele jaren wordt in samenwerking met de Universiteiten van Leiden, Bonn en Cardiff onderzoek gedaan naar de expressie van een variant van Polyposis veroorzaakt door MUTYH-mutaties (zgn MUTYH-associated polyposis). In 2012 is een onderzoek gestart naar het natuurlijk beloop van poliepen in het duodenum en naar de effectiviteit van surveillance van dit deel van het maagdarmkanaal. Het onderzoek wordt gecoördineerd vanuit Southampton.
- Onderzoek desmoïd tumoren: In 2009 is door een promovendus (Marry Nieuwenhuis) onderzoek gestart op het gebied van desmoïd tumoren bij FAP-patiënten. Deze tumoren worden ongeveer bij 10-15% van de patiënten gezien en vormen een van de belangrijkste doodsoorzaken bij polyposis. In 2010 en 2011 is onderzocht wat de beste therapie is voor deze tumoren. Daarnaast is internationaal onderzoek verricht naar mogelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van deze tumoren. De resultaten van deze onderzoeken en nog vele andere onderzoeken op Polyposis gebied zijn beschreven in een proefschrift welke mevr. Nieuwenhuis op 26 april 2012 met succes heeft verdedigd.
- Onderzoek Serrated Polyposis: Dit is een aandoening waarbij hyperplastische poliepen ontstaan in het colon. Voor zover bekend blijkt slechts in een minderheid van de gevallen er sprake te zijn van een erfelijke aanleg. In een eerder onderzoek bleek wel dat de familieleden een verhoogde kans hadden op ontwikkeling van darmkanker. In 2011 en 2012 is door onderzoekers van het AMC (Drs.Y.Hazewinkel en Dr.E.Dekker) een studie verricht naar het voorkomen van andere vormen van kanker in de familie. De resultaten lieten zien dat het risico op andere tumoren niet verhoogd was (Familial Cancer 2012).
- Onderzoek naar genen verantwoordelijk voor polyposis: In de afgelopen 20 jaar zijn twee genen ontdekt die polyposis veroorzaken namelijk het APC-gen en MUTYH-gen. In een groot deel van patiënten met polyposis is het onderliggende gendefect echter nog onbekend. In 2010 is subsidie verkregen van het KWF en een Europees fonds (AICR) met

als doel om deze gendefecten op te sporen (Projectleiders: Dr. F. Hes, Dr. T. van Wezel, Prof. dr. H.F.A.Vasen, LUMC). In 2012 is dit onderzoek voortgezet.

5.2. Lynch syndroom

- GEO-Lynch onderzoek: Al enkele jaren wordt in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen en de Universiteit van Wageningen (afdeling Voeding en epidemiologie; Projectleiders: Prof. dr. Ir. E. Kampman, Dr. F. Nagengast en Prof. Dr. H.F.A. Vasen) onderzocht welke omgevingsfactoren (voeding, leefstijl) van invloed zijn op de ontwikkeling van poliepen en darmkanker in families met het Lynch Syndroom. In 2012 werd een onderzoek afgerond naar de rol van dieet supplementen. De resultaten lieten zien dat multivitamine preparaten, vitamine C, calcium en visolie de kans op ontwikkeling van adenomen niet verminderden.
- Onderzoek naar effect van aspirine op de ontwikkeling van poliepen en kanker: In 2010 en 2011 zijn de lange-termijn effecten van aspirine op de ontwikkeling van kanker geëvalueerd in families met het Lynch Syndroom. De resultaten laten zien dat het medicijn op de lange termijn (in tegenstelling tot op de korte termijn) het risico op darmkanker en andere vormen van kanker significant verlaagd. De studie is eind 2011 gepubliceerd in de Lancet. In 2012 zijn plannen gemaakt om te participeren aan een groot internationaal onderzoek naar de laagste dosis van aspirin welke nog effectief is (100 vs 300 vs 600 mg).
- Onderzoek naar risico op ontwikkeling van kanker bij Lynch Syndroom families: In 2009-2012 is in samenwerking met de Duitse registratie van Lynch syndroom families ("German Consortium Lynch syndroom") een onderzoek gedaan naar het risico op de ontwikkeling van de minder vaak voorkomende tumoren (darm- en baarmoederkanker uitgesloten) bij het Lynch Syndroom. De uitkomst is belangrijk voor de beslissing voor welke vormen van kanker surveillance al dan niet geïndiceerd is. De resultaten zijn gepubliceerd in Journal of Clinical Oncology in 2012.

5.3. Erfelijk prostaatcarcinoom (HPC)

In samenwerking met het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen is in 2009 een onderzoek gestart op het gebied van HPC. Voor drie jaar is een promovendus (Drs R. Cremers) aangesteld (met Europees geld: Promark; projectleiders: Prof.dr. B. Kiemeneij en Prof.dr. H.F.A. Vasen). Een van de doelstellingen is om met behulp van DNA markers patiënten te kunnen identificeren die een agressieve vorm van prostaatkanker zullen ontwikkelen. In 2011 en 2012 heeft Cremers onderzocht wat de kennis is van urologen, klinisch genetici en huisartsen betreffende erfelijke prostaatcarcinoom en wat hun mening is ten aanzien van PSA-screening en de invloed van een positieve familie geschiedenis hierop. De resultaten lieten zien dat de kennis betreffende de erfelijkheid van prostaatcarcinoom onder de huisartsen en urologen suboptimaal was. Bij de discussie van de voor- en nadelen van PSA-screening betreft slechts 60-65% van de urologen en huisartsen een positieve familie geschiedenis voor prostaatcarcinoom.

5.4. Erfelijk borstkanker

- BRCA3: In een substantieel deel van families met erfelijk borstkanker is het onderliggende gendefect onbekend. De STOET participeert in onderzoek dat als doel heeft deze genen op te sporen (Prof.dr. P.Devilee, LUMC).
- HEBON-studies. De STOET participeert in een nationaal onderzoeksverband dat zich richt op de identificatie van risicofactoren voor de ontwikkeling van borstkanker in erfelijk belaste families.

6. ORGANISATIE

6.1. Bestuur

- Prof. Dr J.A. Roukema, voorzitter – Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Dr L.A.V.M. Beex, lid - afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr M. Breuning, lid - Klinisch Genetisch Centrum Leiden
- Prof. Dr J.H. Kleibeuker, lid - afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr F.M. Nagengast, afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

6.2. Personeel

- Prof. Dr H.F.A. Vasen, internist, medisch directeur
- Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse, medisch maatschappelijk werkster
- Mw. D. Biemans-van Bennekom, registratie medewerkster
- Mw. drs. J. Ringelberg-Borsboom
- Mw. M.E.J. Gerrits-Eijck, registratie medewerkster
- Mw. K. de Koning MSc, registratie medewerkster
- Mw. M. Pelger-v.d. Gijp, registratie medewerkster
- Mw. drs. M. van Heck, PA.

6.3. Commissie van Toezicht

- Dr. S.P. Israëls, voorzitter - Amsterdam
- Mw. Mr. Y.M. Drewes, lid - Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Ir. W. van Leeuwen, lid
- Mw. Ds. N.M.D. Nieuwenhuijze, lid - dominee, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam

VOORDRACHTEN, BUITENLANDSE REIZEN EN PUBLICATIES 2012

Voordrachten

1. Deutscher 2012 Krebskongress Berlin 24-2-2012(invited lecture): *Lynch syndrome: effectiveness of early detection programs.*
2. Regionale bijeenkomst Leiden Kinderartsen 6-3-12; *Beleid bij kinderen met familiale adenomateuze polyposis;*
3. Mallorca group meeting, Palma de Mallorca 6-5-2012: *Update guidelines Lynch syndrome;*
4. Symposium Hereditary Cancer; Hospital Alicante, Spain 3-7-12; (invited lecture); *Surveillance for Lynch syndrome*
5. Bijeenkomst Patiënten belangen vereniging Von Hippel Lindau (VHL) 17-3-12; *Het belang van landelijke registratie van VHL;*
6. European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress: Praag 15/17-4-2012 (invited lecture): *Familial Colorectal cancer: prevention by colonoscopy.*
7. 5th Familial Cancer Conference Madrid 7/8-6-2012 (invited lecture): *Surveillance for pancreatic cancer*
8. Stichting Beter 13-9-12 (presentatie op uitnodiging): *Het belang van registratie voor de preventie van erfelijke kanker.*
9. Hereditary Cancer Meeting, Munchen 12/13-10-2013 (invited lecture): *Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis: cancer risks and surveillance*
10. UEGW Amsterdam 21-10-2013 (invited lecture): *Surveillance of individuals with a family history of colorectal cancer*

Publicaties

- 1: Velstra B, Bonsing BA, Mertens BJ, van der Burgt YE, Huijbers A, Vasen H, Mesker WE, Deelder AM, Tollenaar RA. Detection of pancreatic cancer using serum protein profiling. *HPB (Oxford)*. 2012 Nov 30.
- 2: Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans G, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop M, Ho JW, Hodgson S, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen H, Gerdes AM, Barker G, Crawford G, Elliott F, Pylvanainen K, Wijnen J, Fodde R, Lynch H, Bishop DT, Burn J; CAPP2 Investigators. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1242-9.

- 3: Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013 Mar;62(3):339-47.
- 4: Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, Schackert HK, Goergens H, von Knebel Doeberitz M, Goecke TO, Schmiegel W, Buettner R, Moeslein G, Letteboer TG, García EG, Hes FJ, Hoogerbrugge N, Menko FH, van Os TA, Sijmons RH, Wagner A, Kluijt I, Propping P, Vasen HF. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4409-15.
- 5: Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Brenne IS, Jagmohan-Changur S, Barker D, Ashton KA, Tops CM, Evans TJ, McPhillips M, Groombridge C, Suchy J, Kurzawski G; Dutch Cancer Genetics Group, Spigelman A, Møller P, Morreau HM, Van Wezel T, Lubinski J, Vasen HF, Scott RJ. Combined analysis of three Lynch syndrome cohorts confirms the modifying effects of 8q23.3 and 11q23.1 in MLH1 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2013 Apr 1;132(7):1556-64.
- 6: Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles RA, Paterson J, Manders P, van Asperen CJ, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Thierry-Chef I, Hauptmann M, Goldgar D, Rookus MA, van Leeuwen FE; GENEPSO; EMBRACE; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 2012 Sep 6;345:e5660.
- 7: Bellido F, Guinó E, Jagmohan-Changur S, Seguí N, Pineda M, Navarro M, Lázaro C, Blanco I, Vasen HF, Moreno V, Capellá G, Wijnen JT, Valle L. Genetic variant in the telomerase gene modifies cancer risk in Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013 May;21(5):511-6.
- 8: Crobach S, van Wezel T, Vasen HF, Morreau H. Ovarian metastases of colorectal and duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2012 Dec;11(4):671-3. doi: 10.1007/s10689-012-9565-z. PubMed PMID: 22941256.

- 9: Kirchoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, et al BCAC/CIMBA. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. PLoS One. 2012;7(6):e35706.
- 10: Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Colas C, Möller P, Hes FJ, Hodgson SV, Olderoode-Berends MJ, Aretz S, Heinimann K, Gomez Garcia EB, Douglas F, Spigelman A, Timshel S, Lindor NM, Vasen HF. Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? Colorectal Dis. 2012 Sep;14(9):e562-6.
- 11: Jakubowska A, Rozkrut D, Antoniou A, et al; CIMBA, the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2-Related Cancer. Association of PHB 1630 C>T and MTHFR 677 C>T polymorphisms with breast and ovarian cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: results from a multicenter study. Br J Cancer. 2012 Jun 5;106(12):2016-24.
- 12: Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, Vecht J, Vanhoutvin SA, Cats A, van der Zaag-Loonen HJ, Langers AM, Bergmann JH, van de Meeberg PC, Dekker E, Kleibeuker JH, Vasen HF, Nagengast FM, van Duijvendijk P. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. Dis Colon Rectum. 2012 Jun;55(6):653-9.
- 13: Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, van der Luijt RB, Bonenkamp JJ, Hermus AR, Borel Rinkes IH, Vriens MR, Valk GD; DutchMEN1 Study Group. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1171-8.
- 14: Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, van Hillegersberg R, Ligtenberg M, Bleiker E, Cats A; Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. Fam Cancer. 2012 Sep;11(3):363-9.
- 15: Gopie JP, Vasen HF, Tibben A. Surveillance for hereditary cancer: does the benefit outweigh the psychological burden?--A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Sep;83(3):329-40.
- 16: van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H, Mathus-Vliegen LE, Dekker E, Gouma DJ, Dees J, van Eijck CH, Vasen HF, Nagengast FM. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with

familial adenomatous polyposis: a nationwide retrospective cohort study. *Surgery*.

2012 May;151(5):681-90.

17: de Miranda NF, Goudkade D, Jordanova ES, Tops CM, Hes FJ, Vasen HF, van Wezel T, Morreau H. Infiltration of Lynch colorectal cancers by activated immune cells associates with early staging of the primary tumor and absence of lymph node metastases. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 1;18(5):1237-45.

18: Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA).

Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mutat*. 2012 Apr;33(4):690-702.

19: Talseth-Palmer BA, Scott RJ, Vasen HF, Wijnen JT. 8q23.3 and 11q23.1 as modifying loci influencing the risk for CRC in Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2012 May;20(5):487-8; author reply 488.

20: Cremers R, van Asperen C, Kil P, Vasen H, Wiersma T, van Oort I, Kiemeneij L. Urologists' and GPs' knowledge of hereditary prostate cancer is suboptimal for prostate cancer counseling: a nation-wide survey in The Netherlands. *Fam Cancer*. 2012 Jun;11(2):195-200.

21: Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):134-47.

22: Nieuwenhuis MH, Douma KF, Bleiker EM, Aaronson NK, Clevers H, Vasen HF. Clinical evidence for an association between familial adenomatous polyposis and type II diabetes. *Int J Cancer*. 2012 Sep 15;131(6):1488-9. doi: 10.1002/ijc.27370. Epub 2012 Jan 3. PubMed PMID: 22120196.

23: Rahner N, Brockschmidt FF, Steinke V, Kahl P, Becker T, Vasen HF, Wijnen JT, Tops CJ, Holinski-Feder E, Ligtenberg MJ, Spruijt L, Görgens H, Stemmler S, Kloor M, Dietmaier W; Dutch Cancer Genetics Group, Schumacher J, Nöthen MM, Propping P. Mutation and association analyses of the candidate genes ESR1, ESR2, MAX, PCNA, and KAT2A in patients with unexplained MSH2-deficient tumors. *Fam Cancer*. 2012 Mar;11(1):19-26. doi: 10.1007/s10689-011-9489-z. PubMed PMID: 22086303.

24: Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen

HF, Kampman E. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):241-7.

25: Bülow S, Christensen IJ, Højen H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, Lepistö A, Nieuwenhuis M, Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2012 Aug;14(8):947-52.

26: Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, Nielsen M, Hes FJ, Sampson JR, Aretz S, Vasen HF. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut*. 2012 May;61(5):734-8.