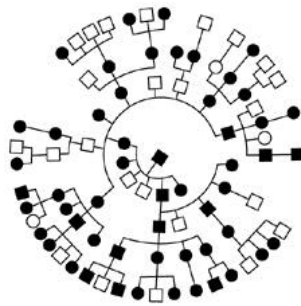


## Activiteitenverslag 2013



**Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren**

<b>1. Algemeen .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Registratie.....</b>	<b>4</b>
2.1. AANMELDING FAMILIES VOOR REGISTRATIE .....	4
2.2. GECOMPUTERISEERD REMINDER SYSTEEM .....	4
<b>3. Surveillance en primaire preventie.....</b>	<b>5</b>
3.1. LYNCH SYNDROOM EN "NON-LYNCH" SYNDROOM.....	5
3.2. FACTS-STUDIE (ZONMW) .....	6
3.3. HET BELANG VAN STOPPEN VAN ROKEN VOOR DRAGERS VAN EEN P16 MUTATIE (LEDEN UIT FAMMM) .....	6
3.4. FAMILIES MET ERFELIJKE MELANOMEN (FAMMM) .....	6
3.5. SURVEILLANCE VAN DE PROSTAAT BIJ MANNELIJKE DRAGERS VAN EEN BRCA1 OF BRCA2 MUTATIE....	6
<b>4. Voorlichting/onderwijs.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Wetenschappelijk onderzoek .....</b>	<b>7</b>
5.1. FAMILIAIRE ADENOMATEUZE POLYPOSIS (FAP) .....	7
5.1.1. ADENOMATEUZE POLYPOSIS ZONDER BEKEND GENDEFECT .....	7
5.1.2. INVLOED VAN GENETISCHE VARIANTEN (SNP'S) OP DE ERNST VAN FAMILIAIRE ADENOMATEUZE POLYPOSIS (FAP) .....	8
5.2. COWDEN SYNDROOM.....	8
5.3. LYNCH SYNDROOM .....	8
5.4. ERFELIJK PROSTAATCARCINOOM (HPC) .....	8
5.5. ERFELIJK PANCREASCARCINOOM BIJ P16 DRAGERS.....	9
5.6. ERFELIJK BORSTKANKER.....	9
<b>6. Organisatie.....</b>	<b>9</b>
6.1. BESTUUR .....	9
6.2. PERSONEEL .....	9
6.3. COMMISSIE VAN TOEZICHT .....	10
<b>7. Werkgroepen.....</b>	<b>10</b>
7.1. MAAG-DARM-LEVER WERKGROEP LYNCH SYNDROOM .....	10
7.2. MAAG-DARM-LEVER WERKGROEP FAMILIAIRE ADENOMATEUZE POLYPOSIS .....	10
7.3. ERFELIJKE BORST-/OVARIUM CARCINOOM (HEBON) .....	11
7.4. ERFELIJKE GYNAECOLOGISCHE TUMOREN.....	12
7.5. ERFELIJKE UROLOGISCHE TUMOREN.....	12
7.7. PEUTZ JEGHERS SYNDROOM .....	13
7.7. VON HIPPEL LINDAU SYNDROOM.....	13
<b>Voordrachten, Richtlijnen en Publicaties 2013 .....</b>	<b>15</b>

*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**

Honderd jaar geleden werd voor het eerst in de medische literatuur een familie beschreven met het Lynch syndroom (Wharthin 1813). Om hier aandacht voor te vragen, is een special issue samengesteld voor het blad Familial Cancer (guest editors: Dr de Vos tot Nederveen Cappel en Prof. Vasen) met bijdragen van vrijwel alle toonaangevende onderzoekers op het gebied van Lynch syndroom. De uitgave geeft een mooi beeld hoe intensieve internationale samenwerking in korte tijd kan leiden tot ontdekking van de onderliggende gendefecten en ontwikkelen van goede zorg voor patienten met dit ziektebeeld.

Het Lynch syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in een van de mismatch repair (MMR) genen. In een toenemend aantal gevallen worden personen geïdentificeerd die een "dubbele" mutatie (bi-allelische mutaties) in een MMR-gen hebben. Het ziektebeeld, Constitutional Mismatch repair deficiency; CMMRD) veroorzaakt door deze dubbele mutaties wordt gekenmerkt door ontwikkeling van verschillende tumoren op de kinderleeftijd. De meest voorkomende tumoren zijn hersentumoren, bloedziekten (non-hodgkin lymfoom en leukemie) en kanker van de dikke en dunne darm. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening is in 2013 een Europese samenwerking opgezet (C4CMMRD (Care for CMMRD)). Deze groep heeft inmiddels criteria ontwikkeld voor diagnose van het ziektebeeld en ook een protocol voor surveillance. (Vasen et al. JMG 2014 en Wimmer et al. JMG 2014). Tevens heeft het consortium een Europese database opgezet van patienten met CMMRD om verder onderzoek te bevorderen.

Sinds bekend geworden is dat het Ministerie van VWS besloten heeft om de subsidie voor de StOET op termijn te staken, werden alle mogelijkheden van alternatieve financiering geëvalueerd. De conclusie was 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. Eind 2013 werden de overkoepelende organisaties van de ziekenhuizen (NVZ, NFU en STZ) en andere relevante organisaties geïnformeerd over de wijziging van financiering. Het plan

is begin 2014 om alle ziekenhuizen in Nederland een factuur te sturen voor de zorg besteed aan patiënten met Lynch syndroom (DBC:HNPCC) en Polyposis (DBC: familiair poliepsyndroom). De ziekenhuizen kunnen deze kosten vervolgens met de zorgverzeraars verrekenen.

## 2. REGISTRATIE

### 2.1. Aanmelding families voor registratie

In 2013 zijn een groot aantal personen aangemeld voor registratie (zie tabel 1).

Tabel 1 Aantal personen geregistreerd bij de STOET per 1 januari 2014

<b>Syndroom</b>	<b>Aantal geregistreeerde personen op 1-1-2014</b>
Erfelijke (non-polyposis) darmkanker	3712
Familiaire Adenomateuze Polyposis	3070
Erfelijk mamma-ovarium carcinoom	2716
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	2590
Erfelijke prostaatkanker	950
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. Gecomputeriseerd reminder systeem

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 2013 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.

In 2013 werden de databases (Access) door een computerexpert geoptimaliseerd.

### 3. SURVEILLANCE EN PRIMAIRE PREVENTIE

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 en onderzoek naar risicofactoren bij het ontstaan van kanker. 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 patienten met erfelijke kanker te verbeteren. In 2013 werd door vele onderzoekers gebruik gemaakt van de databases (zie [WWW.stoet.nl](http://WWW.stoet.nl)). Hieronder volgen enkele voorbeelden van studies over surveillance.

#### 3.1. Lynch Syndroom en "non-Lynch" syndroom

Leden van families met het Lynch Syndroom (LS) en families met clustering van darmkanker zonder aanwijzingen voor Lynch syndroom hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van darmkanker.

In 2013 zijn twee onderzoeken gepubliceerd met als doel evaluatie van de effectiviteit van coloscopische surveillance.

Onder leiding van Prof. Thomas (St Mark's hospital, Londen) werd in Europees verband, inclusief de StOET de resultaten van surveillance onderzocht in een groot cohort van families (N=530) met clustering van darmkanker waarin het Lynch syndroom als oorzaak werd uitgesloten (zgn. non-lynch syndroom families). De resultaten lieten zien dat het risico op ontwikkeling van darmkanker gedurende surveillance in deze families veel lager was dan in families met Lynch syndroom. Op grond van de resultaten wordt een surveillance interval geadviseerd van 5 jaar en kortere intervallen bij personen met multiple adenomateuze poliepen en hoog-risico poliepen (Mesher et al. International Journal of Cancer 2014)

De groep van Dr Sanduleanu (afdeling MDL van het Universitair Medisch Centrum Maastricht) heeft in 2013 de resultaten van colonoscopie bij patienten met het Lynch syndroom vergeleken met de resultaten van scopie bij personen zonder Lynch syndroom. De belangrijkste uitkomst was dat bij Lynch syndroom significant vaker *vlakke* poliepen zgn. "non-polypoid" tumoren (43% van alle adenomen) werden vastgesteld dan bij personen zonder Lynch syndroom (17% van alle poliepen). Deze moeilijk detecteerbare poliepen werden vooral in het rechter deel van de dikkedarm gevonden. De onderzoekers adviseren dat optimaal endoscopisch onderzoek dient plaats te vinden ten einde deze afwijkingen op te kunnen sporen en te verwijderen (Rondagh et al. Endoscopy 2013).

### 3.2. 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, nagaan wat het beste screeningsinterval is, 3 of 6 jaar.

De resultaten van de eerste screeningsronde zijn gepubliceerd in GUT 2011. In de zomer van 2013 zijn de resultaten van de tweede surveillance ronde na 6 jaar verzameld. Alle vastgestelde poliepen zijn in het najaar gereviseerd door de bij de studie betrokken patholoog. Begin 2014 worden de resultaten geanalyseerd en kan een advies worden gegeven met betrekking tot het beste screeningsinterval bekend (3 of 6 jaar).

### 3.3. Het belang van stoppen van roken voor dragers van een P16 mutatie (leden uit FAMMM)

Dragers van een P16-mutatie hebben naast een verhoogd risico op melanoom, ook een verhoogd risico op ontwikkeling van pancreascarcinoom, tumoren van mond, pharynx en larynx en de longen.

In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt sinds 2000 een groep van circa 150 dragers van een P16-mutatie, periodiek onderzocht door middel van een MRI (magnetic resonance imaging) van de pancreas.

In 2013 werd het effect van roken (gemeten bij inclusie) op de ontwikkeling van tumoren geassocieerd met roken onderzocht. Het bleek dat rokers ten opzichte van niet-rokers een 4x grotere kans hebben om deze tumoren te ontwikkelen.

Deze resultaten zijn zeer belangrijk omdat de informatie gebruikt kan worden om met meer overtuigingskracht de dragers van een p16 mutatie te adviseren om het roken te staken (submitted Potjer et. 2014).

### 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) , onderzoek gedaan naar de waarde van surveillance in FAMMM-families bekend bij de afdeling Dermatologie van het LUMC en geregistreerd bij de STOET.

In 2013 is onderzocht wat het risico was op ontwikkeling van melanomen bij eerstegraads (N=354) en tweedegraads familieleden (n=391) van melanoompatienten. Bij 45 eerstegraads familieleden en 11 tweedegraads familieleden werden melanomen vastgesteld. Het risico om een melanoom te ontwikkelen bij de tweedegraads familieleden was 13x zo groot als in de algemene bevolking. De resultaten van het onderzoek tonen het belang aan van surveillance van de tweedegraads familieleden (Cancer Epidemiology Biomarkers 2013)

In 2013 heeft Dr van der Rhee met succes zijn proefschrift verdedigd (promotor: Prof.dr. W.Bergman)

### 3.5. Surveillance van de prostaat bij mannelijke dragers van een BRCA1 of BRCA2 mutatie

Uit eerder onderzoek is gebleken dat mannelijke dragers van een BRCA-1 of -2 mutatie een verhoogd risico hebben op ontwikkeling van prostaatkarcinoom. In een internationaal onderzoeksverband wordt sinds 2010 de waarde van periodiek onderzoek op prostaatkanker onderzocht. Het onderzoek wordt in Nederland gecoördineerd door de STOET in samenwerking met Prof. Dr. B. Kiemeneij (Nijmegen Universitair Medisch Centrum St. Radboud) en Prof. Dr. C.

van Asperen (Klinisch Genetisch Centrum Leiden). Voor dit onderzoek werd subsidie verkregen van een Europees fonds (Association for International Cancer Research).

Nederland heeft een groot aantal personen bijgedragen aan dit onderzoek. In 2013 zijn de eerste resultaten geëvalueerd. Totaal werden 2481 mannen geïncludeerd (dragers van een BRCA1 of 2 mutaties en controles). Bij 8% werd een verhoogde waarde van PSA gevonden en bij 59 werd uiteindelijk prostaatkanker vastgesteld. Prostaatcarcinoom met een intermediair of hoog risico profiel werden vaker gevonden bij dragers van een BRCA2 mutatie in vergelijking met controles. De voorlopige resultaten rechtvaardigen de toepassing van PSA-screening bij BRCA-2 dragers (Bancroft et al. European Urology 2014)

#### **4. VOORLICHTING/ONDERWIJS**

In de loop van 2013 werden wederom vele presentaties over diverse erfelijke vormen van kanker gegeven in binnen- en buitenland. Daarnaast zijn vele artikelen geschreven teneinde de kennis betreffende erfelijke kanker te verhogen (zie bijlagen). De folders die de Stoet heeft geschreven over de diverse erfelijke vormen van kanker zijn zonnodig geactualiseerd.

#### **5. WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK**

##### 5.1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

##### 5.1.1. Adenomateuze Polyposis zonder bekend gendefect

De twee meest voorkomende vormen van adenomateuze polyposis zijn polyposis veroorzaakt door een APC-gendefect (FAP) en polyposis veroorzaakt door bi-allelisch MUTYH mutaties (MUTYH-geassocieerde adenomateuze polyposis; MAP). In een substantieel deel van patiënten met polyposis wordt een onderliggende gendefect echter niet ontdekt (Polyposis e causa ignota (ECI)). 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 en 2013 is onderzocht of de genetische varianten die geassocieerd zijn met darmkanker een rol spelen bij het ontstaan van deze vorm van polyposis. Van de onderzochte varianten bleken er twee significant vaker aanwezig te zijn bij patiënten met polyposis ECI. Een belangrijke klinische bevinding was dat maar een klein percentage van deze patiënten een ander familielid had met polyposis. Dat betekent dat polyposis ECI in veruit de meeste gevallen niet erfelijk is. Tot nu toe werden volgens de richtlijnen de kinderen van polyposis patiënten ook als geen onderliggende gendefect werd vastgesteld levenslange endoscopische surveillance geadviseerd. Op basis van de onderzoeksresultaten, is nu het advies om eenmalig bij de nakomelingen na te gaan of sprake is van polyposis en alleen diegenen bij wie inderdaad polyposis wordt vastgesteld te vervolgen. De tweede belangrijke klinische bevinding was dat de eerstegraads familieleden van polyposis patiënten een verhoogd risico bleken te hebben op ontwikkeling van darmkanker. In verband hiermee wordt periodiek coloscopisch onderzoek van deze familieleden geadviseerd vanaf hogere leeftijd (Hes et al. Journal of Medical Genetics 2014)

#### 5.1.2. Invloed van genetische varianten (SNP's) op de ernst van familiale adenomateuze polyposis (FAP)

Een ernstige vorm van polyposis wordt gekenmerkt door een groot aantal poliepen en ontstaan van de ziekte op jonge leeftijd. Aangetoond is dat de ernst van de ziekte samenhangt met de plaats van de mutatie in het APC-gen. Echter ook binnen families met dezelfde APC-mutaties wordt variatie in ernst van de ziekte gezien hetgeen suggereert dat ook andere genetische modificerende factoren een rol spelen. In de afgelopen jaren zijn een groot aantal genetische varianten ontdekt die geassocieerd zijn met darmkanker. In 2012 en 2013 is onderzoek gedaan met de vraagstelling of deze varianten het verschil veroorzaken in ernst van de ziekte binnen families met polyposis.

Het onderzoek heeft aangetoond dat twee genetische varianten (SNP's) inderdaad geassocieerd zijn met de ernst van de ziekte. Als deze bevinding door toekomstig onderzoek wordt bevestigd zou een intensieve surveillance protocol kunnen worden overwogen bij personen die zowel drager zijn van het APC-gendefect als van deze genetische varianten (Submitted; Zeinab Ghorbanogli et al 2014)

#### 5.2. Cowden syndroom

Het Cowden syndroom wordt veroorzaakt door een defect in het PTEN-gen. Geschat wordt dat er in Nederland circa 150 personen zijn met dit ziektebeeld. In 2012 en 2013 is een onderzoek verricht naar het risico op kanker in een groot internationaal cohort van patiënten met dit ziektebeeld. De resultaten lieten zien dat er een sterk verhoogd risico is op borstkanker (circa 65%), een matig verhoogd risico op schildklier carcinoom bij vrouwen (20%), baarmoederkanker (20%) en darmkanker (15-20%). Op basis van het onderzoek kunnen de screeningsprotocollen worden aangepast (Nieuwenhuis et al. Familial Cancer 2014).

#### 5.3. Lynch syndroom

Al vele 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 (GEO-Lynch syndroom onderzoek). In 2012 en 2013 werd een onderzoek (Dr Botma) afgerond naar de rol van dieet patronen ("prudent", "meat", "snack" en "cosmopolitan") op de ontwikkeling van adenomateuze poliepen. Uit het onderzoek bleek dat een "snack" dieet significant was geassocieerd (RR 2.1) met de ontwikkeling van adenomen. De resultaten zijn gepubliceerd in het tijdschrift Cancer.

#### 5.4. Erfelijk prostaatcarcinoom (HPC)

In samenwerking met de afdeling Epidemiologie van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen (Prof. Dr. B. Kiemeny) is in 2009 een onderzoek gestart op het gebied van HPC. Voor drie jaar is een promovendus (Rubin Cremers) aangesteld (Promark; projectleiders: Prof.dr. B. Kiemeny en Prof.dr. H.F.A. Vasen). Een van de doelstellingen was om met behulp van genetische varianten geassocieerd met prostaatcarcinoom patiënten te kunnen identificeren die een agressieve vorm van prostaatkanker zullen ontwikkelen. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) zijn veel voorkomende puntmutaties in het DNA, die op zichzelf meestal een zwak verband vertonen met een aandoening of kenmerk. In totaal zijn 74 SNPs in verband gebracht met een verhoogde kans op prostaatcarcinoom. De 74 bekende SNPs werden gegenotypeerd in 312 HPC patiënten, 795 sporadisch prostaatcarcinoom patiënten en 2027 controles.



Gelijke aantallen SNPs waren geassocieerd met respectievelijk sporadisch prostaatcarcinoom (SPC) en hereditair prostaatcarcinoom (HPC). Er was geen verschil in resultaten voor agressief vs. niet-agressief prostaatcarcinoom, dit gold zowel voor SPC als voor HPC. Aangezien de SNPs met name ontdekt zijn in populatiestudies zonder selectie op familieanamnese, suggereren deze resultaten dat de etiologie van HPC vooral multifactorieel is, net als SPC. Dit suggereert dat een aanzienlijk deel van de 'HPC' families ontdekt zou zijn door intensiever testen op prostaatcarcinoom dan in de algemene populatie.

### 5.5. Erfelijk pancreascarcinoom bij p16 dragers

Onderzoek van specialisten in diabetes mellitus uit Oxford heeft recent aangetoond dat er mogelijk een associatie is tussen dragerschap van een p16 mutatie en diabetes mellitus type 2. In een klein cohort van p16-mutatiedragers bleken minder kans te hebben op ontwikkeling van diabetes.

De onderzoekers uit Oxford hebben de StOET benaderd om dit een in een groter Nederlands cohort te onderzoeken. De in 2013 verkregen resultaten hebben de preliminaire bevindingen bevestigd. (Manuscript in preparation)

### 5.6. Erfelijk borstkanker

De STOET participeert in een nationaal onderzoeksverband (HEBON) dat zich richt op onderzoek naar het risico op ontwikkeling van kanker en de identificatie van risicofactoren voor de ontwikkeling van borstkanker in erfelijk belaste families. Begin 2013 is Richard Brohet gepromoveerd op een aantal van deze onderzoeken (Proefschrift: Cancer risks and hormonal modifiers of risks in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers (promotoren: Prof. Dr. Fl. Van Leeuwen en Prof. Dr. J.van het Veer))

## **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 werker
- Mw. D. Biemans-van Bennekom, registratie medewerkter
- Mw. M.E.J. Gerrits-Eijck, registratie medewerkter
- Mw. M. Pelger-v.d. Gijp, registratie medewerkter

- Mw. C. van der Kaa, registratie medewerker
- Mw. C. Meyvogel, registratie medewerker
- Mw. drs. J. Ringelberg-Borsboom
- Mw H.L. van Randeraad, registratie medewerker
- Mw. drs. M. van Heck, management assistent

### 6.3. Commissie van Toezicht

- Dr S.P. Israëls, voorzitter - Amsterdam
- Mr. I. de Vries, lid – Wassenaar
- Mw. A. Dietvorst, lid – Roermond

## **7. WERKGROEPEN**

### 7.1. Maag-darm-lever werkgroep Lynch Syndroom

- Dr A. Cats, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Dr M. Craanen en Dr Jacobs, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Dr E. Dekker, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr J.H. Kleibeuker en Dr J. Koornstra, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr A. Langers en Dr J. Hardwick, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- Dr M. van Leerdam en Dr J.W. Poley, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC Rotterdam
- Dr F.M. Nagengast, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen
- Dr S. Sanduleanu, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Maastricht
- Prof. Dr H.F.A. Vasen en mevr. STOET, Leiden

### 7.2. Maag-darm-lever werkgroep Familiaire Adenomeuze Polyposis

- Dr A. Cats, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Dr J.W. Poley, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC Rotterdam
- Dr E. Dekker en Prof. Dr E.M.H. Mathus-Vliegen, gastroenteroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

- Prof. Dr J.H. Kleibeuker en Dr J. Koornstra, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr A. Langers en Dr J. Hardwick, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Leiden Universitair Medisch Centrum
- Dr F.M. Nagengast, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr W.R. Schouten, Afdeling Heelkunde, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. Dr H.F.A. Vasen en Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse, STOET, Leiden
- Dr J. Wijnen en Dr C.Tops, Sylvius Laboratorium, Universiteit Leiden

### 7.3. Erfelijke borst-/ovarium carcinoom (HEBON)

- Dr C.J. van Asperen, Klinisch Genetisch Centrum, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr M. Ausems, Klinisch Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. Dr P. Devilee, Sylvius Laboratorium, Universiteit Leiden
- Dr A.N. van Geel, Afd. Heelkunde, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Dr J.J.P. Gille, lab. Voor DNA-en eiwitdiagnostiek, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Dr E.B. Gomez Garcia, Afd. Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Prof. Dr N. Hoogerbrugge, Klinisch Genetisch Centrum / Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr A.H. van Hout, Klinische Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr P.S.G.J. Hupperets, Klinisch Genetisch Centrum, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Prof. Dr J.G.M Klijn, Afdeling Medische Oncologie, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Drs. I. Kluyt, Polikliniek Familiaire Tumoren, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Prof. Dr F.E. van Leeuwen, Afdeling Epidemiologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse, STOET, Leiden
- Dr M. Ligtenberg, Afd. Moleculaire Genetica, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr R.B. Van der Luyt, DNA laboratorium, Universiteit Utrecht
- Prof. Dr S. Meijer, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Prof. Dr H. Meijers-Heijboer, Afdeling Heelkunde / Oncologie, Klinisch Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Dr F.H. Menko, Klinisch Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Prof. Dr M. Von Meyenfeldt, chirurg, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Dr J.C. Oosterwijk, Klinisch Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen

- Dr A.W.M. v.d. Ouweland, Afd. Klinische Genetica, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. Dr E.J.T. Rutgers, Afdeling Heelkunde, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Dr G. van Tienhoven, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr R.A.E.M. Tollenaar, Afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. Dr H.F.A. Vasen, STOET, Leiden
- Dr J. de Vries, Afdeling Heelkunde/Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr C. Warlam-Rodenhuis, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

#### 7.4. Erfelijke Gynaecologische Tumoren

- Prof. Dr C.W. Burger, Afdeling Gynaecologie, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. E.B.L. van Dorst, Afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr G.N. Gaarenstroom, Afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Leiden
- Dr J.H. de Hullu, Afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr E.J.M. Mourits, Afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr H.W.H.M. v.d. Putten en Dr B.F.M. Slangen, Afdeling Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. Dr H.F.A. Vasen en Mw. I.S.J. van Leeuwen, STOET, Leiden
- Prof. Dr R.H.M. Verheijen, Afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam

#### 7.5. Erfelijke Urologische Tumoren

- Prof. Dr J.W.W. Coebergh, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
- Dr A.J.M. Hendriks, Afdeling Urologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Prof. Dr L.A.L.M. Kiemeny, Afdeling Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr P.J.M. Kil, Afdeling Urologie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Dr A.P.M. van der Meyden, Afdeling Urologie, Bosch Medisch Centrum, Den Bosch
- Prof. Dr J. Schalken, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr J.A. Witjes, Afdeling Urologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr H.F.A. Vasen, STOET, Leiden

#### 7.7. Peutz Jeghers Syndroom

- Prof. Dr E.M.H. Mathus-Vliegen, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr J. Wijnen, Sylvius Laboratorium, Universiteit Leiden
- Dr F.H. Menko, Klinisch Genetisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Dr C.M.F. Kneepkens, Afd. Kinder Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam
- Prof. Dr H.F.A. Vasen en Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse STOET, Leiden
- Dr A. Wagner, Drs. M. van Lier en Dr M. van Leerdam, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Dr M.Jacobs, Afd. Maag-,Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam

#### 7.7. Von Hippel Lindau Syndroom

- Dr S.J. van Asselt, Afd. Inwendige Geneeskunde/Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr C. Frantzen, Afd. Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr M. Giles, Afd. Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dr W.W. de Herder, Afd. Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr F. Hes, Klinisch Genetisch Centrum Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum Leiden, Leiden
- Dr R. de Krijger, Afd. Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Drs. C. Lammens, onderzoeker NKI, Amsterdam
- Prof. Dr J. Lenders, Afd. Inwendige Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr T.P. Links, Afd. Inwendige Geneeskunde/Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Prof. Dr C Lips, endocrinoloog, Den Haag
- Dr R.B. Van der Luyt, DNA laboratorium, Universiteit Utrecht
- Prof. Dr G.P.M. Luyten, Afd. Oogheekunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr D.F. Majoor-Krakauer, Klinisch Genetisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Drs. M. Marinkovic, Afd. Oogheekunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr M. Oldenrode-Berends, Afd. Medische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr L. Spruijt, Afd. Antropogenetica, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr G.D. Valk, Afd. Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

- Dr B. Zonnenberg, Afd. Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Prof. Dr H.F.A. Vasen, STOET, Leiden

## VOORDRACHTEN, RICHTLIJNEN EN PUBLICATIES 2013

### Voordrachten

1. 1<sup>st</sup> ICO-IDIBELL Hereditary Cancer Program Meeting; Barcelona, Spanje; 14/15-3-2013 (invited lecture): Surveillance for hereditary pancreatic cancer
2. Lustrum Nederlandse vereniging voor gastrointestinale chirurgie (NVGIC) 21-3-2013; Veldhoven (invited lecture): Genetics in colorectal surgery: surveillance of operatie.
3. Nederlandse Vereniging Gastroenterologie (NVGE) 22-3-13: MDL-richtlijnen: Colonoscopische surveillance voor personen met een positieve familie anamnese voor darmkanker.
4. Patiënten contactdag Lynch syndroom (HNPCC)/familiaire polyposis; 20-4-2013: De rol van behandeling met medicijnen (Chemopreventie) bij Lynch syndroom en polyposis
5. Workshop Hereditary Cancer Mallorca meeting 11-5-2013; Palma de Mallorca, Spain: Update guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis
6. Workshop CMMR-D 8-6-2013; Parijs, Frankrijk: Guidelines for surveillance of CMMR-D patients
7. Boerhaave cursus MDL: Van preventie tot palliatie; 28-6-2013; Leiden: Erfelijke vormen van kanker van de tractus digestivus
8. InSiGHT 5th Biennial Meeting Cairns 29/30-8-2013: A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer
9. InSiGHT 5th Biennial Meeting Cairns 29/30-8-2013: (poster) presentation: analysis of colorectal cancer (CRC)-associated gene polymorphisms in a Dutch cohort of familial adenomatous polyposis (FAP) patients
10. COIG-dag Klinische Genetica 4<sup>e</sup> jaars AIOS Algemeen Interne Geneeskunde; 27-9-2012, Bunnik.

### Hoofdstukken

2013 Leerboek MDL-ziekten: E.Kuipers et al. Hoofdstuk: *Erfelijke tumoren van het maagdarmkanaal* (in press)

### Bijdragen aan Richtlijnen ontwikkeling:

1. Gereviseerde EU-richtlijnen voor beleid in families met Lynch syndrome; in samenwerking met Mallorca group (publicatie in Gut 2013)
2. Nederlandse richtlijnen NVGE 2013: Coloscopische surveillance bij positieve familie anamnese voor CRC (zie [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl))
3. EU-Richtlijnen surveillance bij patienten met CMMR-D (publicatie in JMG 2014)
4. Internationale richtlijnen Surveillance van families met erfelijke predispositie voor pancreascarcinoom (Gut 2013)
5. Praktijkrichtlijnen Lynch syndroom 2013; Belgisch Kenniscentrum voor Volksgezondheid KCE

### Artikelen 2013

- 1: Stolwijk JA, Langers AM, Hardwick JC, Veenendaal RA, Verspaget HW, van Hogezaand RA, Vasen HF, van der Meulen-de Jong AE. A thirty-year follow-up surveillance study for neoplasia of a dutch ulcerative colitis cohort. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 28;2013:274715.
- 2: Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Andreassen EK, Barker D, Jagmohan-Changur S, Tops CM, Meldrum C; Dutch Cancer Genetics Group, Spigelman A, Hes FJ, Van Wezel T, Vasen HF, Scott RJ. The importance of a large sample cohort for studies on modifier genes influencing disease severity in FAP patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013 Dec 29;11(1)
- 3: Engel C, Vasen HF. Reply to V. Bonadona et al. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2230.
- 4: van der Rhee JI, Boonk SE, Putter H, Cannegieter SC, Flinterman LE, Hes FJ, de Snoo FA, Mooi WJ, Gruis NA, Vasen HF, Kukutsch NA, Bergman W. Surveillance of second-degree relatives from melanoma families with a CDKN2A germline mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Oct;22(10):1771-7.
- 5: Haanstra JF, Vasen HF, Sanduleanu S, van der Wouden EJ, Koornstra JJ, Kleibeuker JH, de Vos Tot Nederveen Cappel WH. Quality colonoscopy and risk of interval cancer in Lynch syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Dec;28(12):1643-9.
- 6: Heine-Bröring RC, Winkels RM, Botma A, van Duijnhoven FJ, Jung AY, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Vasen HF, Kampman E. Dietary Supplement Use and Colorectal Adenoma Risk in Individuals with Lynch Syndrome: The GEOLynch Cohort Study. *PLoS One*. 2013 Jun 18;8(6)
- 7: Bosse T, ter Haar NT, Seeber LM, v Diest PJ, Hes FJ, Vasen HF, Nout RA, Creutzberg CL, Morreau H, Smit VT. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2013 Nov;26(11):1525-35.
- 8: Hennink SD, Hofland N, Gopie JP, van der Kaa C, de Koning K, Nielsen M, Tops C, Morreau H, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Langers AM, Hardwick JC, Gaarenstroom KN, Tollenaar RA, Veenendaal RA, Tibben A, Wijnen J, van Heck M, van Asperen C, Roukema AJ, Hommes DW, Hes FJ, Vasen HF. Value-based healthcare in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):347-54.
- 9: Vasen HF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH. A hundred years of Lynch syndrome research (1913-2013). *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):141-2.
- 10: van Duijnhoven FJ, Botma A, Winkels R, Nagengast FM, Vasen HF, Kampman E. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):285-93.
- 11: Hazewinkel Y, Reitsma JB, Nagengast FM, Vasen HF, van Os TA, van Leerdam ME, Koornstra JJ, Dekker E. Extracolonic cancer risk in patients with serrated polyposis syndrome and their first-degree relatives. *Fam Cancer*. 2013



Dec;12(4):669-73.

12: Vencken PM, Reitsma W, Kriege M, Mourits MJ, de Bock GH, de Hullu JA, van Altena AM, Gaarenstroom KN, Vasen HF, Adank MA, Schmidt MK, van Beurden M, Zweemer RP, Rijcken F, Slangen BF, Burger CW, Seynaeve C. Outcome of BRCA1-compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2036-42.

13: Talseth-Palmer BA, Wijnen JT, Barker D, Vasen HF, Scott RJ. Reply to Win and Jenkins. *Int J Cancer*. 2013 Oct 1;133(7):1764.

14: de Vos tot Nederveen Cappel WH, Järvinen HJ, Lynch PM, Engel C, Mecklin JP, Vasen HF. Colorectal surveillance in Lynch syndrome families. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):261-5.

15: 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)*. 2013 Aug;15(8):602-10.

16: Rondagh EJ, Gulikers S, Gómez-García EB, Vanlingen Y, Detisch Y, Winkens B, Vasen HF, Masclee AA, Sanduleanu S. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome. *Endoscopy*. 2013;45(4):257-64.

17: Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, Duran M, Osorio A, Moreno L, Gonzalez-Neira A, Rosa-Rosa JM, Sinilnikova O, Mazoyer S, Hopper J, Lazaro C, Southey M, Odefrey F, Manoukian S, Catucci I, Caldes T, Lynch HT, Hilbers FS, van Asperen CJ, Vasen HF, Goldgar D, Radice P, Devilee P, Benitez J. Whole exome sequencing suggests much of non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. *PLoS One*. 2013;8(2):e55681.

18: Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Laloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Møller P, Myrholm T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Järvinen HJ, Möslin G; Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812-23.

19: Hilbers FS, Meijers CM, Laros JF, van Galen M, Hoogerbrugge N, Vasen HF, Nederlof PM, Wijnen JT, van Asperen CJ, Devilee P. Exome sequencing of germline DNA from non-BRCA1/2 familial breast cancer cases selected on the basis of aCGH tumor profiling. *PLoS One*. 2013;8(1):e55734.

20: Botma A, Vasen HF, van Duijnhoven FJ, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Kampman E. Dietary patterns and colorectal adenomas in Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):512-21.

21: Potjer TP, Schot I, Langer P, Heverhagen JT, Wasser MN, Slater EP, Klöppel G, Morreau HM, Bonsing BA, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Bargello M, Gress TM, Vasen HF, Bartsch DK; Leiden Familial Pancreatic Cancer Group; FaPaCa registry. Variation in precursor lesions of pancreatic cancer among high-risk groups. *Clin Cancer Res*. 2013 Jan 15;19(2):442-9.

22: Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt 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.

23: 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.

24: 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.