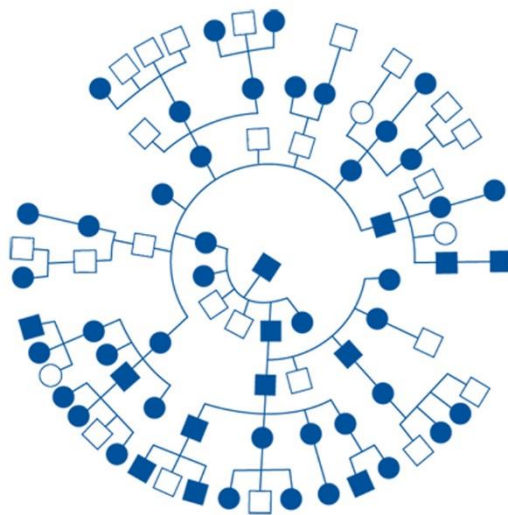


Activiteitenverslag 2015

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren



JAARVERSLAG 2015

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

Financiering

2015 was het eerste jaar dat de StOET financieel op eigen benen stond, i.e. zonder subsidie van het Ministerie van VWS. De diensten van de StOET voor de zorg van patiënten met familiair poliepsyndroom en Lynch syndroom (DBC: HNPCC) werden in rekening gebracht bij de ziekenhuizen. De ziekenhuizen werden op de hoogte gebracht dat de kosten verrekend kunnen worden met de zorgverzekeraars.

De resultaten van de nieuwe aanpak bleek succesvol. Bijna 70% van de ziekenhuizen voldeden de rekening. Slechts enkele ziekenhuizen (4) lieten weten zelf een registratie in hun ziekenhuis te hebben opgezet en voortaan geen gebruik meer te willen maken van het oproepsysteem van de StOET. Eind 2015 werd Zorgverzekeraars Nederland (ZN) benaderd en gevraagd om de ziekenhuizen die de rekening (nog) niet hadden voldaan aan te sporen dat alsnog te doen en tevens duidelijk te maken dat zij (de zorgverzekeraars) bereid waren de kosten op zich te nemen.

Met steun van enkele subsidies voor wetenschappelijk onderzoek, en aan de andere kant enkele bezuinigingsmaatregelen was de StOET in staat om de registratie voort te zetten en goede zorg voor patiënten met erfelijke vormen van kanker te waarborgen.

Nieuwe samenstelling bestuur en research commissie

Na de succesvolle doorstart van de registratie, is in 2015 een begin gemaakt met vernieuwing van het bestuur. Na vele jaren de activiteiten van de StOET van harte te hebben ondersteund, zijn de bestuursleden Dr. L. Beex (voorheen afdeling Oncologie, Radboud UMC) en Prof. dr. J. Kleibeuker (afdeling MDL-ziekten, UMCG) afgetreden. Zij worden opgevolgd door Prof. dr. W. Bergman (afdeling Dermatologie LUMC), Prof. dr. R. Hofstra (hoofd afdeling Klinische Genetica Erasmus Medisch Centrum) en Dr. W. de Vos tot Nederveen Cappel (MDL-arts Isala klinieken, Zwolle). Prof. Bergman heeft een belangrijke rol gespeeld bij de opzet van de registratie van families met erfelijk melanoom. Prof. Hofstra heeft samen met prof. Kleibeuker talloze baanbrekende onderzoeken verricht op het gebied

van erfelijk vormen van darmkanker. Dr. de Vos tot Nederveen Cappel is een expert op het gebied van erfelijk darmkanker (zowel polyposis als Lynch syndroom).

Tevens werd de research commissie van de StOET vernieuwd. De nieuwe leden van deze commissie zijn: Dr. Peter van Duivendijk, chirurg in Apeldoorn (Gelre Ziekenhuizen), Dr. A. Wagner (afdeling Klinische Genetica Erasmus MC), Prof. E. Dekker (MDL-arts, AMC), Dr. R. van Doorn (dermatoloog, LUMC) en Dr. S. Sanduleanu (MDL-arts, MUMC). Alle nieuwe leden hebben een ruime ervaring met onderzoek op het gebied van erfelijke kanker. Zij zullen alle aanvragen voor gebruik van de StOET registratie voor wetenschappelijk onderzoek in de volgende 5 jaar behandelen. De StOET bedankt de vroegere leden van de commissie: Prof. dr. H. Morreau, Prof. dr. E. Kampman en Prof. dr. R. Sijmons en dr. H. Rutten.

Afscheidssymposium Henry T. Lynch

Eind 2015 werd in Omaha, USA, een symposium georganiseerd ter ere van Henry Lynch. Henry Lynch is de man naar wie het "Lynch syndroom" is vernoemd vanwege zijn enorme bijdrage aan onderzoek betreffende de aandoening. Meer dan 250 personen namen deel aan het symposium waarvan een groot deel patiënten. Er werden presentaties gegeven door onderzoekers uit alle delen van de wereld betreffende verschillende erfelijke vormen van kanker. Ook enkele patiënten hielden interessante voordrachten over hun ziektegeschiedenis. De medisch directeur van de StOET was uitgenodigd om de bijdragen van de Nederlandse Lynch syndroom registratie aan de wetenschap gedurende de afgelopen 30 jaar te presenteren.

Henry werd geprezen voor zijn werk door verschillende hoogwaardigheidsbekleders van de universiteit; voorts werd bekend gemaakt dat een gebouw van het ziekenhuiscomplex van de universiteit van Omaha naar hem wordt vernoemd. In het Universiteitsziekenhuis is een maquette gemaakt welke alle "highlights" van het onderzoek van Henry Lynch laat zien.

Het symposium kenmerkt het einde van een tijdperk waarin Henry Lynch een centrale rol heeft gespeeld bij het onderzoek naar erfelijke kanker. In een lange periode (1960-1990) was hij nagenoeg de enige die wees op het bestaan van families met een erfelijke aanleg voor kanker en het belang van preventief onderzoek. Hierbij ging het niet alleen om erfelijke vormen van darmkanker maar ook van borst- en eierstokkanker, melanoom, maagkanker, alvleesklierkanker en andere vormen van kanker. Pas in de 90-tiger jaren van de vorige eeuw werden de oorzakelijke genetische defecten voor de betreffende erfelijke tumoren ontdekt en kreeg Henry Lynch zijn gelijk. Henry Lynch was niet alleen een voortreffelijke onderzoeker, hij was ook zeer begaan met zijn patiënten en een groot inspirator en vriend voor vele andere onderzoekers in de wereld. De presentaties zijn gebundeld in een speciale uitgave van *Familial Cancer* welke in juni 2016 is verschenen. Henry Lynch, nu 88 jaar, hoopt nog enkele jaren zijn werk te kunnen voortzetten.

2. REGISTRATIE

2.1. Aanmelding families voor registratie

Het aantal personen aangemeld voor registratie (zie tabel 1) is al jaren stabiel. In tabel 1 wordt de huidige aantallen van geregistreerde personen per ziektebeeld weergegeven.

Tabel 1. Aantal personen geregistreerd bij de StOET op 31 december 2015

Syndroom	Aantal geregistreerde personen op 31-12-2015
Erfelijke (non-polyposis) darmkanker	3708
Familiaire Adenomateuze Polyposis	3038
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	3040
Erfelijke prostaatkanker	1014
Peutz-Jeghers syndroom	50

Alle behandelende artsen worden geadviseerd over het te volgen screeningsbeleid. Indien bij het evalueren van de screeningsuitslagen 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 richtlijnen boekje). 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. Geautomatiseerd remindersysteem

De STOET heeft een geautomatiseerd remindersysteem 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 screeningsonderzoek. De specialist stuurt vervolgens de uitslag van het onderzoek naar de registratie (of een kopie van de brief aan de huisarts) en informeert de StOET over het tijdstip van de volgende screeningsronde.

In 2015 zijn alle specialisten van de bij de STOET geregistreerde 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 geraken en zich uiteindelijk presenteren met klachten waarbij in veel gevallen al sprake is van een carcinoom.

3. Screening en primaire preventie

3.1. Prospectieve internationale database van families met Lynch syndroom

In 2015 werd door de Mallorca Groep (een Europees samenwerkingsverband op het gebied van erfelijke vormen van darmkanker) door Prof. Møller, een database opgezet met gegevens van Lynch syndroom families. Doel van de database is o.a. evalueren van risico's op verschillende vormen van kanker bij families die regelmatig gescreend worden. Eind 2015 werden gegevens verzameld uit Europa en Australië van bijna 2000 mutatiedragers. De studie leverde gedetailleerde resultaten op betreffende het risico op verschillende vormen van kanker. Opvallend was het relatief hoge risico op ontwikkeling van darmkanker ondanks de colonoscopische screening; het risico varieerde van 10-46% afhankelijk van het onderliggende gendefect. Alle kankerrisico's zijn te vinden op een speciale website ontwikkeld door de projectleider. De resultaten zijn recent gepubliceerd in Gut.

3.2. Pancreascarcinoom screening

In 2000 werd in Leiden (LUMC) en Marburg (Duitsland) en in 2010 in Madrid een screeningsprogramma gestart bestaande uit een jaarlijkse MRI-scan (met optioneel endoscopische echografie (EUS)) van de alveesklier bij personen met een verhoogd risico op alveesklierkanker. In 2015 werden de resultaten van de screening uit de 3 centra gebundeld en geëvalueerd. De onderzoeksgroep bestond voor de ene helft uit personen met een genetisch defect (zgn. CDKN2A/p16-Leiden mutatie) en de andere helft uit personen met een belaste familie (2 of meer eerstegraads familieleden met alveesklierkanker, familiair alveesklierkanker). De uitkomsten van het onderzoek bij personen met het genetisch defect lieten zien dat sinds de start van de screening bij 7% alveesklierkanker werd vastgesteld. Bij de meerderheid (75%) van deze patiënten kon de tumor operatief worden verwijderd. De 5-jaars-overleving was circa 25%, in vergelijking met een overleving van 5% gerapporteerd voor patiënten met alveesklierkanker vastgesteld na het ontstaan van klachten (Nederlandse Kanker Registratie). In de groep personen met familiair alveesklierkanker werd een kwaadaardige tumor slechts vastgesteld bij <1% van de gevallen. Veel vaker (6%) werden voorlopers van alveesklierkanker gevonden.

Samenvattend lijkt screening op alveesklierkanker in de groep personen met het genetisch defect de levensverwachting te kunnen verbeteren. Voor de groep met familiair alveesklierkanker is dat nog onzeker omdat onbekend is of alle voorlopers kwaadaardig worden. Gedurende de afgelopen 80 jaar is er geen duidelijke vooruitgang geboekt in de behandeling van patiënten met alveesklierkanker. De onderzoeksresultaten kunnen beschouwd worden als een eerste stap in de goede richting. De resultaten van het onderzoek zijn recent gepubliceerd in de *Journal of Clinical Oncology* (Hans Vasen & Isaura Ibrahim et al.) .

3.3. Proteomics bij screening op panceascarcinoom

Ook al is screening in bovengenoemd onderzoek bij sommige patiënten relatief effectief, het is duidelijk dat de resultaten nog lang niet optimaal zijn. Daarom werd recent een tweede onderzoek in het LUMC verricht om na te gaan of toepassing van “tumormarkers” gebaseerd op proteomics de vroege opsporing kan verbeteren. Tumormarkers zijn stoffen in het bloed die de aanwezigheid van alveesklierkanker kunnen aantonen. De eerste resultaten van dit onderzoek naar de waarde van bepaling van “specifieke eiwit profielen” zijn veelbelovend. In de groep van personen met een genetisch defect bleek het eiwitprofiel (specifiek voor alveesklierkanker) inderdaad alleen aanwezig bij de 5 patiënten met een kwaadaardige tumor en niet bij circa 60 personen zonder aanwijzingen voor kanker. De resultaten van dit onderzoek zijn recent gepubliceerd in *Translational Oncology* (Thomas Potjer, Wilma Mesker, Rob Tollenaar et al.).

4. Onderwijs en artikelen

In de loop van 2015 werden wederom een aantal 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 zo nodig geactualiseerd. De website wordt geregeld voorzien van nieuwe informatie.

5. Wetenschappelijk onderzoek

5.1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

5.1.1. Invloed van genetische varianten geassocieerd met CRC op de ernst van polyposis

FAP wordt veroorzaakt door een APC-gendefect en wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van colorectaal adenomen en een hoog risico op darmkanker. De ernst van polyposis is gecorreleerd met de plaats van de mutatie in het APC-gen. Opvallend is echter dat in families met hetzelfde gendefect soms de ernst van de polyposis varieert hetgeen suggereert dat ook andere factoren de ernst van de ziekte beïnvloeden. In dit onderzoek (promovendus Zeinab Ghorban-Oghli) werd de invloed van SNP's geassocieerd met CRC op de ernst van de polyposis onderzocht. Inderdaad werden twee SNP's geïdentificeerd die van invloed waren op het aantal colorectale adenomen. Toekomstig onderzoek moeten de bevindingen bevestigen. De resultaten werden gepubliceerd in *Familial Cancer*.

5.1.2. Onderzoek naar tumorspectrum bij FAP

Diverse studies hebben aangetoond dat personen met FAP een verhoogd risico hebben op tumoren buiten het colorectum zoals duodenumcarcinoom, hepatoblastoma, carcinoom van maag en schildklier en hersentumoren. De risico's in de literatuur laten echter een grote variatie zien. Bovendien is er geen consensus over in hoeverre surveillance op deze tumoren noodzakelijk is. In het huidige onderzoek werd onderzocht hoe groot het risico was op deze tumoren in het FAP-cohort van de Nederlandse erfelijke kankerregistratie (follow-up >30 jaar). Door koppeling van de StOET-databse met PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) konden alle tumoren worden opgespoord bij APC-

mutatiedragers die met pathologisch onderzoek waren bevestigd. Het onderzoek uitgevoerd door Zeinab Ghorban- Oghli zal in 2016 worden afgerond.

5.2. Lynch syndroom

5.2.1. Transscan-studie: onderzoek naar effect van 5-ASA op poliep ontwikkeling bij Lynch syndroom

In 2014 werd een grote Europese subsidie (>1 miljoen euro) ontvangen voor onderzoek naar het effect van 5-ASA op poliep- en kankerontwikkeling bij patiënten met Lynch syndroom. De studie zou in 2014 van start gaan maar moest worden uitgesteld omdat het farmaceutisch bedrijf dat de medicijnen zou leveren zich op het laatste moment terugtrok. De projectleider (Chris Gasche) heeft inmiddels een ander bedrijf kunnen vinden die deze studie wil steunen. Bij het onderzoek krijgen de patiënten 2 verschillende doses 5-ASA of een placebo. De duur van de behandeling is 2 jaar. Het eindpunt van het onderzoek is het ontwikkelen van “advanced” adenomen. In de zomer van 2016 zal het onderzoek starten.

5.2.2. Review ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom.

In 2015 werd door Drs. Helder-Wooldering (promovendus UMCG) onder leiding van prof Mourits (UMCG afdeling gynaecologie) een review geschreven over ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom. Totaal werden in de literatuur 49 studies geïdentificeerd welke klinische informatie gaven over 747 Lynch syndroom patiënten met ovariumcarcinoom. De gemiddelde leeftijd van diagnose was 45 jaar (range: 19-82 jaar). Circa 85% van de patiënten hadden een mutatie in MLH1 of MSH2. Gegevens over de uitkomst van pathologisch onderzoek van de tumoren waren beschikbaar voor 445 vrouwen. Het meest voorkomende histologische type was mixed type ovariumcarcinoom (mucinous/endometroid/clear cell carcinomas); 65% van de tumoren werden vastgesteld in een vroeg stadium (FIGO I/II). In zes studies werd het effect van surveillance beschreven; in deze studies werden zeven van 22 ovariumcarcinomen ontdekt door screening; zes van de zeven tumoren bevonden zich in een vroeg stadium. De auteurs concluderen dat ovariumcarcinoom vaak in een vroeg stadium wordt ontdekt. Gegevens in de literatuur over de effectiviteit van surveillance zijn beperkt.

5.2.3. Risico op tweede tumoren bij Lynch syndroom

Eind 2015 werd een tweede onderzoek verricht waarbij gebruik gemaakt werd van de Europese database (zie boven). De vraagstellingen van dit onderzoek waren: (1) wat is de incidentie van een tweede tumor; (2) om welk type tweede tumor gaat het en (3) wat is de overleving gerelateerd aan deze tumoren. Totaal werden 1273 Lynch syndroom patiënten (observatiejaren: 7753) geselecteerd voor deze studie.

De resultaten lieten zien dat 318 patiënten (26%) 341 tweede carcinomen ontwikkelden: 147 CRC (43%), 37 (11%) tumoren in het bovenste deel van de tractus digestivus, pancreas of galwegen en 32 (10%) tumoren van de urinewegen. De cumulatieve incidentie van een

tweede tumor tussen 40 en 70-jarige leeftijd bedroeg 73% voor MLH1-dragers, 76% voor MSH2-dragers en 52% voor MSH6 dragers.

Voor CRC, was de cumulatieve incidentie 46%, 48% en 23%, respectievelijk. De overleving na een tweede tumor was 82% en de 10-jaars overleving van patiënten met CRC was 91%. De gunstige overleving na een tweede tumor bevestigt het belang van voortzetten van de surveillance onderzoeken. De resultaten van het onderzoek zijn gepubliceerd in GUT.

5.3. Erfelijk prostaatcarcinoom

Erfelijk prostaatcancer wordt gedefinieerd op basis van de familie anamnese en de leeftijd van diagnose. In het algemeen wordt gedacht dat erfelijk prostaatcancer een ernstiger phenotype heeft in vergelijking met niet-erfelijk (sporadisch) prostaatcancer. Het doel van het onderzoek is om de prognose van patiënten met erfelijke prostaatcancer te vergelijken met de prognose van sporadische prostaatcancer.

Patiënten met erfelijke prostaatcancer werden geïdentificeerd via de Nederlandse Prostaatcancer registratie (StOET)(vanaf 2000: n=324) en patiënten met sporadische prostaatcancer (tussen 2003 en 2006: n= 324) via de Nederlandse Kanker Registratie. Gedetailleerde gegevens werden verzameld van alle geselecteerde patiënten. Het eindpunt van de studie was 2013.

Patiënten met erfelijke prostaatcancer waren 3 jaar jonger ten tijde van de diagnose; zij hadden lagere PSA waarden, een lagere Gleason score, en hadden vaker gelokaliseerde tumoren. 35% van de patiënten met erfelijk prostaatcarcinoom hadden een hoog-risico tumor versus 51% van de patiënten met sporadische tumoren. De 5-jaar progressie-vrije-survival na radicale prostatectomie was vergelijkbaar (erfelijke prostaatcancer: 78%; sporadische prostaatcancer: 74%). De overall 5-jaars overleving was 85% voor patiënten met erfelijke prostaatcancer in vergelijking met 80% voor sporadische prostaatcancer (p=0.03). Samenvattend heeft erfelijke prostaatcancer een gunstiger klinisch phenotype maar desondanks ondergingen meer patiënten een radicale behandeling.

6. ORGANISATIE

6.1. Bestuur 2015

Prof. dr. J.A. Roukema, voorzitter - TweeSteden 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. drs. M. van Heck, coördinator

Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse, medisch maatschappelijk werkster

Mw. M. Pelger-v.d. Gijp, registratie medewerkster

Mw. C. van der Kaa, registratie medewerker

Mw. C. Meijvogel, registratie medewerker

Mw. drs. J. Ringelberg-Borsboom

Mw. H.L. van Randeraad, registratie medewerker

6.3. Commissie van Toezicht

Dr. S.P. Israëls, voorzitter - Amsterdam

Mr. I. de Vries, lid – Wassenaar

Mw. A. Dietvorst, lid – Roermond

7. BIJLAGEN: VOORDRACHTEN EN PUBLICATIES

7.1. Voordrachten

12-1-15: "Update waarde screening bij patiënten met CMMRD"; Europees Consortium CMMRD; Parijs, France

1-5-15: "Timing of surgery in patients with familial adenomatous polyposis"; Mallorca group, Mallorca, Spain

10-6-15: "Surveillance for individuals with a family history of familial colorectal cancer"; Workshop Prevention of Colorectal cancer; Berlin, Germany

15-9-15: "Hereditary Cancer Registries improve the care of patients with a genetic predisposition to cancer: contributions from the Dutch Lynch syndrome registry"; Henry T. Lynch Symposium on Hereditary cancer; Omaha, USA

7-11-15: "The significance of a National Registry: The Dutch experience". Workshop: Hereditary CRC: need for communication and cooperation; Athens, Greece

7.2. Publicaties 2015 (en 2016 tot 1 juli)

1: van Erp SJ, Leicher LW, Hennink SD, Ghorbanoghli Z, Breg SA, Morreau H, Nielsen M, Hardwick JC, Roukema JA, Langers AM, Cappel WH, Vasen HF.

Identification of familial colorectal cancer and hereditary colorectal cancer syndromes through the Dutch population-screening program: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Jun 16:1-6.

2: Jansen AM, Geilenkirchen MA, van Wezel T, Jagmohan-Changur SC, Ruano D, van der Klift HM, van den Akker BE, Laros JF, van Galen M, Wagner A, Letteboer TG, Gómez-García EB, Tops CM, Vasen HF, Devilee P, Hes FJ, Morreau H, Wijnen JT. Whole Gene Capture Analysis of 15 CRC Susceptibility Genes in Suspected Lynch Syndrome Patients. *PLoS One.* 2016 Jun 14;11(6):e0157381.

3: Potjer TP, Mertens BJ, Nicolardi S, van der Burgt YE, Bonsing BA, Mesker WE, Tollenaar RA, Vasen HF. Application of a Serum Protein Signature for Pancreatic Cancer to Separate Cases from Controls in a Pancreatic Surveillance Cohort. *Transl Oncol.* 2016 Jun;9(3):242-7.

4: Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, Lindblom A, Macrae F, Blanco I, Sijmons R, Jeffries J, Vasen H, Burn J, Nakken S, Hovig E, Rødland EA, Tharmaratnam K, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Hill J, Wijnen J, Jenkins M, Green K, Laloo F, Sunde L, Mints M, Bertario L, Pineda M, Navarro M, Morak M, Renkonen-Sinisalo L, Frayling IM, Plazzer JP, Pylvanainen K, Genuardi M, Mecklin JP, Möslein G, Sampson JR, Capella G; Mallorca Group (<http://mallorca-group.org>). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2016 Jun 3. pii: gutjnl-2016-311403.

5: Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C, Vasen HF, Matthäi E, Earl J, Jendryschek FS, Figiel J, Steinkamp M, Ramaswamy A, Vázquez-Sequeiros E, Muñoz-Beltrán M, Montans J, Mocchi E, Bonsing BA, Wasser M,

Klöppel G, Langer P, Fendrich V, Gress TM. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2016 May 24. pii: gutjnl-2015-311098.

6: Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, Earl J, Robbers K, van Mil AM, Potjer T, Bonsing BA, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Bergman W, Wasser M, Morreau H, Klöppel G, Schicker C, Steinkamp M, Figiel J, Esposito I, Mocchi E, Vazquez-Sequeiros E, Sanjuanbenito A, Muñoz-Beltran M, Montans J, Langer P, Fendrich V, Bartsch DK. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2010-9.

7: Cremers RG, Aben KK, van Oort IM, Sedelaar JP, Vasen HF, Vermeulen SH, Kiemeneij LA. The clinical phenotype of hereditary versus sporadic prostate cancer: HPC definition revisited. *Prostate*. 2016 Jul;76(10):897-904.

8: Vasen HF, Velthuisen ME, Kleibeuker JH, Menko FH, Nagengast FM, Cats A, van der Meulen-de Jong AE, Breuning MH, Roukema AJ, van Leeuwen-Cornelisse I, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Wijnen JT. Hereditary cancer registries improve the care of patients with a genetic predisposition to cancer: contributions from the Dutch Lynch syndrome registry. *Fam Cancer*. 2016 Jul;15(3):429-35.

9: Ghorbanoghli Z, Nieuwenhuis MH, Houwing-Duistermaat JJ, Jagmohan-Changur S, Hes FJ, Tops CM, Wagner A, Aalfs CM, Verhoef S, Gómez García EB, Sijmons RH, Menko FH, Letteboer TG, Hoogerbrugge N, van Wezel T, Vasen HF, Wijnen JT. Colorectal cancer risk variants at 8q23.3 and 11q23.1 are associated with disease phenotype in APC mutation carriers. *Fam Cancer*. 2016 Feb 15.

10: Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016 Feb 9;18(1):15.

11: Soer EC, Leicher LW, Langers AM, van de Meeberg PC, van der Wouden EJ, Koornstra JJ, Bigirwamungu-Bargeman M, Vasen HF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH.

Equivalent *Helicobacter pylori* infection rates in Lynch syndrome mutation carriers with and without a first-degree relative with gastric cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Mar;31(3):693-7.

12: Vasen HF, Bartsch D. Familial Pancreatic Cancer: To Screen or not to Screen? *EBioMedicine.* 2015 Dec 17;2(12):1858-9.

13: Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;55:65-73.

14: Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, Lindblom A, Macrae F, Blanco I, Sijmons R, Jeffries J, Vasen H, Burn J, Nakken S, Hovig E, Rødland EA, Tharmaratnam K, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Hill J, Wijnen J, Green K, Lalloo F, Sunde L, Mints M, Bertario L, Pineda M, Navarro M, Morak M, Renkonen-Sinisalo L, Frayling IM, Plazzer JP, Pylvanainen K, Sampson JR, Capella G, Mecklin JP, Möslin G; Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2015 Dec 9. pii: gutjnl-2015-309675.

15: Timofeeva MN, Kinnersley B, Farrington SM, et al. Recurrent Coding Sequence Variation Explains Only A Small Fraction of the Genetic Architecture of Colorectal Cancer. *Sci Rep.* 2015 Nov 10;5:16286.

16: Pal A, Potjer TP, Thomsen SK, Ng HJ, Barrett A, Scharfmann R, James TJ, Bishop DT, Karpe F, Godsland IF, Vasen HF, Newton-Bishop J, Pijl H, McCarthy MI, Gloyn AL. Loss-of-Function Mutations in the Cell-Cycle Control Gene *CDKN2A* Impact on Glucose Homeostasis in Humans. *Diabetes.* 2016 Feb;65(2):527-33.

17: Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, Crobach AS, Becx MC, Crobach WF, van Haastert M, Ten Hove WR, Kleibeuker JH, Meijssen MA, Nagengast FM, Rijk MC, Salemans JM, Stronkhorst A, Tuynman HA, Vecht J, Verhulst ML, de Vos

Tot Nederveen Cappel WH, Walinga H, Weinhardt OK, Westerveld D, Witte AM, Wolters HJ, Cats A, Veenendaal RA, Morreau H, Vasen HF. Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4188-93.

18: Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar RS, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Burn J, Mathers JC. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3591-7.

19: Soer E, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Ligtenberg MJ, Moll F, Pierik RG, Vecht J, Vasen HF, Flierman A. Massive gastric polyposis associated with a germline SMAD4 gene mutation. *Fam Cancer*. 2015 Dec;14(4):569-73.

20: Bodo S, Colas C, Buhard O, Collura A, Tinat J, Lavoine N, Guilloux A, Chalastanis A, Lafitte P, Coulet F, Buisine MP, Ilencikova D, Ruiz-Ponte C, Kinzel M, Grandjouan S, Brems H, Lejeune S, Blanché H, Wang Q, Caron O, Cabaret O, Svrcek M, Vidaud D, Parfait B, Verloes A, Knappe UJ, Soubrier F, Mortemousque I, Leis A, Auclair-Perrossier J, Frébourg T, Fléjou JF, Entz-Werle N, Leclerc J, Malka D, Cohen-Haguenaer O, Goldberg Y, Gerdes AM, Fedhila F, Mathieu-Dramard M, Hamelin R, Wafaa B, Gauthier-Villars M, Bourdeaut F, Sheridan E, Vasen H, Brugières L, Wimmer K, Muleris M, Duval A; European Consortium "Care for CMMRD". Diagnosis of Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome Based on Microsatellite Instability and Lymphocyte Tolerance to Methylating Agents. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):1017-29.e3.

21: Potjer TP, van der Stoep N, Houwing-Duistermaat JJ, Konings IC, Aalfs CM, van den Akker PC, Ausems MG, Dommering CJ, van der Kolk LE, Maiburg MC, Spruijt L, Wagner A, Vasen HF, Hes FJ. Pancreatic cancer-associated gene polymorphisms in a nation-wide cohort of p16-Leiden germline mutation carriers; a case-control study. *BMC Res Notes*. 2015 Jun 26;8:264.

22: Suerink M, van der Klift HM, Ten Broeke SW, Dekkers OM, Bernstein I, Capellá Munar G, Gomez Garcia E, Hoogerbrugge N, Letteboer TG, Menko FH, Lindblom A, Mensenkamp A, Moller P, van Os TA, Rahner N, Redeker BJ, Olderode-Berends MJ, Spruijt L, Vos YJ, Wagner A, Morreau H, Hes FJ, Vasen HF, Tops CM, Wijnen JT, Nielsen M. The effect of genotypes and parent of origin on cancer risk and age of cancer development in PMS2 mutation carriers. *Genet Med*. 2016 Apr;18(4):405-9. doi: 10.1038/gim.2015.83. Epub 2015 Jun 25. Erratum in: *Genet Med*. 2016 Jan;18(1):108. Olderode, Maran [corrected to Olderode-Berends, M J W].

23: Wimmer K, Brugières L, Duval A, Muleris M, Kratz CP, Vasen HF. Constitutional or biallelic? Settling on a name for a recessively inherited cancer susceptibility syndrome. *J Med Genet*. 2016 Apr;53(4):226.

24: Potjer TP, Bartsch DK, Slater EP, Matthäi E, Bonsing BA, Vasen HF. Limited resection of pancreatic cancer in high-risk patients can result in a second primary. *Gut*. 2015 Aug;64(8):1342-4.

25: Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, Gomez Garcia EB, Kets CM, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Mourits MJ, van Os TA, Vasen HF, Verhoef S, Rookus MA, Hooning MJ; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 18;107(5).

26: Cremers RG, Eeles RA, Bancroft EK, Ringelberg-Borsboom J, Vasen HF, Van Asperen CJ; IMPACT Steering Committee, Schalken JA, Verhaegh GW, Kiemeny LA. The role of the prostate cancer gene 3 urine test in addition to serum prostate-specific antigen level in prostate cancer screening among breast cancer, early-onset gene mutation carriers. *Urol Oncol*. 2015 May;33(5):202.e19-28.

27: Out AA, van Minderhout IJ, van der Stoep N, van Bommel LS, Kluij I, Aalfs C, Voorendt M, Vossen RH, Nielsen M, Vasen HF, Morreau H, Devilee P, Tops CM, Hes

FJ. High-resolution melting (HRM) re-analysis of a polyposis patients cohort reveals previously undetected heterozygous and mosaic APC gene mutations. *Fam Cancer*. 2015 Jun;14(2):247-57.

28: Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;12(2):88-97.

29: Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):164-71.

30: Cremers RG, Galesloot TE, Aben KK, van Oort IM, Vasen HF, Vermeulen SH, Kiemeneij LA. Known susceptibility SNPs for sporadic prostate cancer show a similar association with "hereditary" prostate cancer. *Prostate*. 2015 Apr 1;75(5):474-83.

31: ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuisen ME, Bernstein I, Capellá Munar G, Gomez Garcia E, Hoogerbrugge N, Letteboer TG, Menko FH, Lindblom A, Mensenkamp AR, Moller P, van Os TA, Rahner N, Redeker BJ, Sijmons RH, Spruijt L, Suerink M, Vos YJ, Wagner A, Hes FJ, Vasen HF, Nielsen M, Wijnen JT. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):319-25.

32: Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, van den Akker B, Mensenkamp AR, Schrupf M, Nielsen M, Wijnen JT, Tops CM, Ligtenberg MJ, Vasen HF, Hes FJ, Morreau H, van Wezel T. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8):1080-4.

33: Aretz S, Vasen HF, Olschwang S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP)--update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015 Jun;23(6).

34: Velstra B, Vonk MA, Bonsing BA, Mertens BJ, Nicolardi S, Huijbers A, Vasen H,

Deelder AM, Mesker WE, van der Burgt YE, Tollenaar RA. Serum peptide signatures for pancreatic cancer based on mass spectrometry: a comparison to CA19-9 levels and routine imaging techniques. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Mar;141(3):531-41.

35: Potjer TP, Kranenburg HE, Bergman W, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Monsjou HS, Barge-Schaapveld DQ, Vasen HF. Prospective risk of cancer and the influence of tobacco use in carriers of the p16-Leiden germline variant. *Eur J Hum Genet*. 2015 May;23(5):711-4.

36: Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E, Vanhoutvin SA, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Sanduleanu S, Veenendaal RA, Cats A, Vasen HF, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut*. 2015 Oct;64(10):1578-83.

37: Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):668-77.

