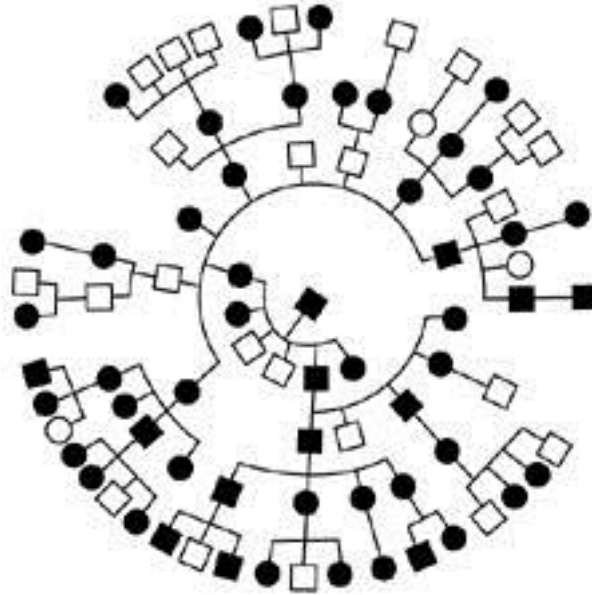


Activiteitenverslag 2014

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren



Auteur: Prof.Dr.H.F.A.Vasen, medisch directeur

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

Enquête onder MDL-artsen

Recent is er een enquête gehouden onder de MDL-artsen om de mening van de betrokken artsen ten aanzien van de activiteiten van de StOET te toetsen. Circa 70 MDL-artsen hebben de enquête ingevuld en geretourneerd.

88% van de artsen waren van mening dat de activiteiten van de StOET de kwaliteit van de zorg voor patiënten met FAP/Lynch syndroom verbeteren. Een belangrijke uitkomst was dat meer dan de helft (68%) van de behandelende artsen aangaf dat dankzij de reminders van de StOET regelmatig (1-4x per jaar per arts) patiënten werden geïdentificeerd die zich hadden onttrokken aan de coloscopische follow-up. Hierdoor is voorkomen dat patiënten zich op een later tijdstip vanwege klachten zouden presenteren mogelijk op basis van een carcinoom.

De StOET beschikt veelal over complete informatie betreffende de geregistreerde families. Regelmatig wordt de StOET daarom zowel door klinisch genetici als MDL-artsen benaderd met vragen over de genetische achtergrond van een familie of over de behandeling van een patiënt, zoals bijv. het tijdstip van colectomie bij een FAP patiënt. Deze adviezen van de StOET wordt door 73% van de MDL-artsen als nuttig beschouwd. Ook de uitgave van het "Blauwe boekje" met richtlijnen voor behandeling van verschillende erfelijke vormen van kanker opgesteld door de StOET en de Vereniging Klinisch Genetica Nederland (VKGN) wordt door een grote meerderheid (80%) als nuttig ervaren. Regelmatig (1-2x per jaar) stuurt de StOET reminders naar de behandelende artsen om aan te geven dat het tijdstip voor surveillance is aangebroken. De uitslag van het surveillance onderzoek wordt vervolgens naar de StOET gezonden. 79% van de artsen vonden deze aanpak praktisch tot zeer praktisch. Voor een gedetailleerde uitkomst van de enquête wordt verwezen naar de website van de StOET: www.stoet.nl

Financiering van de StOET:

Zoals in het Jaarverslag 2013 vermeld, heeft het Ministerie van VWS besloten om de subsidie voor de StOET per 1-1-2015 te staken. De afgelopen jaren werden alle mogelijkheden van alternatieve financiering geevalueerd. De conclusie luidde 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. Begin 2014 werd aan alle ziekenhuizen in Nederland een factuur gestuurd voor de zorg besteed aan patiënten met Lynch syndroom (DBC:HNPCC) en Polyposis (DBC: familiair poliepsyndroom). De ziekenhuizen kunnen deze kosten vervolgens met de zorgverzekeraars verrekenen. In 2014 werden de rekeningen voldaan door meer dan de helft van de ziekenhuizen. Totaal werd een bedrag ontvangen van circa 125.000 Euro.

In 2014 werden diverse maatregelen getroffen om de kosten van de StOET te beperken. De deelregistratie van families met erfelijk borstkanker werd opgeheven. De registraties van families met Lynch syndroom en polyposis werden gedigitaliseerd. Als gevolg hiervan was het mogelijk om de kantoorruimte van de StOET te reduceren hetgeen een substantieele besparing in de huur opleverde. Tenslotte heeft de StOET eind 2014 een eigen personeelsorganisatie opgezet. Met deze maatregelen, de inkomsten van de ziekenhuizen en enkele subsidies zijn wij in staat om de landelijke registratie van de meeste erfelijke tumorsyndromen voort te zetten. De StOET ziet de toekomst vol vertrouwen tegemoet.

Leerstoel Erfelijke Kanker

In 2009 is door de StOET de leerstoel “Erfelijke kanker” ingesteld met als doel: (1) bevorderen van vroege opsporing erfelijke kanker; (2) bevorderen van de kennis betreffende erfelijke kanker onder artsen; (3) verbeteren van de zorg voor de betrokken patienten. De leerstoel wordt bekleed door de Medisch Directeur van de StOET. In 2014 heeft het bestuur van het LUMC en de Universiteit Leiden besloten de leerstoel te verlengen tot September 2018.

Nieuwe terminologie erfelijke vormen van colorectal carcinoom

In 2014 heeft de MD op uitnodiging van het blad “Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology”, een review geschreven over “The clinical management of hereditary colorectal cancer syndrome”. In het artikel wordt een update gegeven van de diagnostiek en huidige surveillance richtlijnen voor de meeste erfelijke vormen van colorectaal carcinoom (CRC). Daarnaast wordt een nieuwe classificatie van deze aandoeningen voorgesteld die gebaseerd is op het onderliggende gendefect. Een dergelijke nieuwe classificatie bevordert een “personalized” surveillance protocol en behandeling. Inclusie van het oorzakelijke gendefect in de terminologie van de aandoeningen (bijv. *MSH2*-Lynch syndroom of *SMAD4*-polyposis) verzekert bovendien toepassing van het juiste beleid.

2. REGISTRATIE

2.1. Aanmelding families voor registratie In 2014 zijn wederom een substantieel aantal personen aangemeld voor registratie (zie tabel 1).

Tabel 1 Aantal personen geregistreerd bij de STOET per 1 januari 2015

Syndroom	Aantal geregistreerde personen op 1-1-2015
Erfelijke (non-polyposis) darmkanker	3704
Familiaire Adenomateuze Polyposis	3020
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	2569
Erfelijke prostaatkanker	1005
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 2014 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 vallen en zich uiteindelijk presenteren met klachten waarbij in veel gevallen al sprake is van een carcinoom.

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 patiënten met erfelijke kanker te verbeteren. In 2014 werd door vele onderzoekers gebruik gemaakt van de databases (zie WWW.stoet.nl). Hieronder volgen enkele voorbeelden van studies waarin de StOET geparticipeerd heeft.

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 doelstelling heeft, nagaan wat het beste screeningsinterval is, 3 of 6 jaar, in families met familiair CRC.

De resultaten van de eerste screeningsronde zijn gepubliceerd in het tijdschrift Gut (2011). In de zomer van 2013 zijn de resultaten van de tweede surveillance ronde (6 jaar) verzameld. Alle vastgestelde poliepen zijn in het najaar gereviseerd door de bij de studie betrokken patholoog. In 2014 werden de resultaten geanalyseerd. Uit het onderzoek bleek dat bij een screenings interval van 6 jaar significant vaker een advanced adenoom werd vastgesteld in vergelijking met een interval van 3 jaar. Het absolute risico op een “advanced” adenoom (7%) was echter relatief laag in verband waarmee een interval van 6 jaar als veilig wordt beschouwd. Bij personen met een “advanced” adenoom bij de eerste coloscopie bleek het risico op ontwikkeling van een “advanced” adenoom bij het eerstevolgende follow-up onderzoek echter sterk verhoogd. Derhalve wordt in deze groep een follow-up scopie geadviseerd na 3 jaar. De resultaten worden gepresenteerd op de voorjaarsvergadering van de NVGE en de DDW in de Verenigde Staten.

3.2. Opsporing familiair CRC via Bevolkingsonderzoek op Darmkanker

Begin 2014 is het bevolkingsonderzoek op darmkanker middels een I-FOBT test in Nederland van start gegaan. Alle personen met een positieve test wordt een coloscopie aangeboden. Het geschatte aantal coloscopieën bedraagt circa 50.000 per jaar. Bij de evaluatie van de ziektegeschiedenis en

informatie over de coloscopie, wordt in de meeste ziekenhuizen ook de familie anamneses voor wat betreft CRC geevalueerd. Deze evaluatie biedt de mogelijkheid om personen met familiair CRC op te sporen.

Het doel van het huidige onderzoek was om na te gaan welk percentage van de personen met een positieve I-FOBT test familiair CRC heeft en welk percentage in aanmerking komt voor genetic counseling.

Totaal werden 387 (55-75 jaar) personen met een positieve I-FOBT test die een coloscopie ondergingen in het LUMC geïncludeerd. Het voorkomen van kanker in de familie werd met behulp van een vragenlijst in kaart gebracht. De resultaten lieten zien dat 51 (16%) van de deelnemers een positieve familie anamnese hebben voor CRC. Drie procent voldeed aan de criteria van Familiair CRC. Multipole adenomen (>10) werden vastgesteld bij circa 5% van de deelnemers.

Volgens de huidige richtlijnen zouden 21 personen (6.4%) van alle personen met een positieve I-FOBT in aanmerking komen voor genetic counseling. Samenvattend leiden een gedegen familie anamnese en het gebruik van een familie anamnese formulier tot de opsporing van een substantieel aantal patiënten met familiair CRC of een mogelijk polyposis syndroom. Op deze manier helpt het landelijke bevolkingsonderzoek om personen met familiair en hereditair CRC op te sporen.

3.3. Het optimale surveillance interval tussen coloscopieën bij Lynch syndroom

Eerder onderzoek (H. Jarvinen 1995 en 2000) heeft aangetoond dat periodiek coloscopisch onderzoek de ontwikkeling van CRC bij Lynch syndroom halveert. De aanbevelingen in de medische literatuur voor het screenings interval tussen de coloscopieën bij Lynch syndroom variëren van 1 tot 3 jaar. Er zijn geen onderzoeken voorhanden die het effect van de verschillende intervallen hebben vergeleken. In een Europees onderzoek (uitgevoerd door T.Seppala (Finland)) werden alle resultaten van surveillance bij *MLH1*-mutatie dragers (circa 1000) in relatie tot het screeningsinterval vergeleken. In tegenstelling tot hetgeen werd verwacht, bleken personen met surveillance interval van 2-3 jaar (Finland) een lager risico te hebben op CRC in vergelijking met personen met een surveillance interval van 1-2 jaar (andere Europese centra). De resultaten zijn beschreven in een artikel dat binnenkort zal worden gesubmit.

3.4. Partiele of totale pancreatectomie bij screen-detected pancreascarcinoom (PC).

Bij circa 5-10% van personen met pancreascarcinoom (PC) spelen erfelijke factoren een rol bij het ontstaan ervan. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen personen die PC ontwikkelen als gevolg van dragerschap van een genetisch defect (p16-Leiden, BRCA2, STK11 etc) of personen met een positieve familie anamnese voor PC (familiaal PC). In de literatuur wordt surveillance middels MRI en/of EUS aanbevolen voor deze hoogrisico groepen. Er zijn in de medische literatuur

echter geen duidelijke adviezen voor de chirurgische behandeling (totale of partiele pancreatectomie) van PC vastgesteld door het screening programma. Voor erfelijke tumoren (Lynch syndroom, erfelijk mammacarcinoom etc) geldt in het algemeen dat er een verhoogd risico is op ontwikkeling van multiple tumoren. In samenwerking met de onderzoekers van de Universiteit van Marburg (Duitsland) werd de uitkomst van surveillance op PC geëvalueerd in een groot Duits cohort met FPC en het Nederlandse cohort P16-Leiden mutatie dragers. Het onderzoek werd uitgevoerd door Drs Th Potjer en gecoördineerd door de MD.

Er werden twee personen geïdentificeerd die na een partiele resectie van een primair PC, een tweede pancreastumor ontwikkelden. Op basis van deze bevinding zou een primaire totale pancreatectomie overwogen kunnen worden bij de primaire behandeling van een patient met een vroeg screen-detected PC. De resultaten van het onderzoek zullen worden gepubliceerd in GUT.

3.5. De waarde van PCA3 bij de opsporing van prostaatcarcinoom bij personen met een BRCA 1/2 mutatie.

Mannelijke dragers van een BRCA 1 of 2 mutatie hebben een licht tot matig verhoogd risico op ontwikkeling van prostaatcarcinoom. In 2014 werden de resultaten gepubliceerd van PSA-screening bij personen met een BRCA1 of 2 mutatie (the IMPACT study). Onderdeel van de IMPACT studie was een onderzoek naar de toegevoegde waarde van PCA3 bij de Nederlandse deelnemers aan dit onderzoek (gecoördineerd door Dr R.Cremers en B.Kiemeney; uitgevoerd door J.Ringelberg).

Screening door middel van PCA3 werd uitgevoerd bij 191 BRCA1 mutatie dragers, 75 BRCA2 mutatie dragers en 308 niet dragers (controle groep). Een postieve test uitslag werd verkregen bij 24-34% (afhankelijk van de cutoff waarden) van de deelnemers. Toepassing van PCA3 zou geleid hebben tot een forse toename van mannen die prostaatbiopsies zouden moeten ondergaan (20-28% afhankelijk van de cutoff waarden). Bij toepassing van PCA3 alleen zouden 7-11 PC zijn gemist. Aan de andere kant hadden veel deelnemers een afwijkende PCA3 test in de afwezigheid van PC. Ook had een substantieel deel van de deelnemers met een verhoogde PSA waarde een normale PCA3 uitslag waardoor vele PC waren gemist als geen aanvullende diagnostiek (prostaatbiopsie) was verricht. Samenvattend heeft PCA3 screening geen toegevoegde waarde op screening met PSA. Omdat de uitslag van PCA3 niet was gebruikt als indicatie voor prostaatbiopsie kon de “true diagnostic value” niet worden bepaald. De resultaten worden gepubliceerd in Urol.Oncology.

4. VOORLICHTING/ONDERWIJS

In de loop van 2014 werden wederom vele presentaties over diverse erfelijke vormen van kanker gegeven in binnen- en buitenland. Op 22 maart 2014 werd de tweede patiëntendag voor mensen met het Cowden syndroom georganiseerd met een opkomst van bijna vijftig patiënten. 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 zonedig geactualiseerd.

5. WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

5.1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

5.1.1. Adenomateuze Polyposis zonder bekend gendefect: Pol-D en POL-E

De twee meest voorkomende vormen van adenomateuze polyposis zijn polyposis veroorzaakt door een *APC*-gendefect (FAP) en polyposis veroorzaakt door bi-allelic *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). Recent is een nieuw type gendefect vastgesteld in families met familiair CRC en /of polyposis. Het gaat om genen (Pol D/Pol E) die betrokken zijn bij de DNA repair en DNA replicatie. In een Leids cohort van 1188 patiënten met early onset CRC en/of polyposis (zonder defecten in de MMR-genen, *MUTYH* en *APC*) werden 3 mutaties vastgesteld in Pol E. In de tumor van 3 patiënten bleek sprake van microsatellite instabiliteit. Er werden geen mutaties gevonden in Pol D.

5.2. Cowden syndroom (PTEN-hamartoma syndroom)

In 2014 zijn richtlijnen geschreven voor diagnostiek, behandeling en surveillance van personen met Cowden syndroom (PTEN-hamartoma syndroom) gecoördineerd door Dr Kets, klinisch geneticus, Radboud Ziekenhuis, Nijmegen. De MD heeft een bijdrage geleverd betreffende surveillance van de tractus digestivus. De richtlijnen zullen worden gepubliceerd op www.oncoline.nl en in 2015 worden geïmplementeerd.

5.3. Lynch syndroom

5.3.1. Implementatie van screening op H.Pylori infectie bij Lynch syndroom mutatie dragers

Het is algemeen geaccepteerd dat een H.Pylori infectie in de maag geassocieerd is met een verhoogd risico op de ontwikkeling van maagcarcinoom in de algemene bevolking en mogelijk ook bij Lynch syndroom. Daarnaast hebben patiënten met Lynch syndroom een licht verhoogd risico op ontwikkeling van maagcarcinoom. In de richtlijn voor behandeling en surveillance van patiënten met Lynch syndroom wordt derhalve geadviseerd om eenmalig te screenen op deze bacterie. In 2014 werd onderzocht in hoeverre deze richtlijn in Nederland is geïmplementeerd. Het (retrospectieve) onderzoek werd gecoördineerd door Dr. W.H. de Vos tot Nederveen Cappel, en uitgevoerd door Drs E Soer. Voor het onderzoek werden gegevens verzameld van 454

mutatiedragers uit 5 centra. De resultaten lieten zien dat HP screening had plaatsgevonden bij 212 (47%) van de mutatiedragers. Het percentage geteste personen steeg na 2010 tot 68%. Bij 44 personen (20%) werd een infectie vastgesteld en volgde behandeling met antibiotica.

Bij 139 personen (30%) was ook een gastroduodenoscopie verricht. Bij 56 personen (40%) werden geen afwijkingen gevonden en werden ook geen weefselbiopten genomen. Bij 83 patiënten werden wel biopsieën genomen. Actieve ontsteking was de meest voorkomende afwijking (28%). Intestinale metaplasia (een voorloper van maagcarcinoom) werd slechts vastgesteld bij 6% van de patiënten.

Samenvattend wordt HP screening in toenemende mate bij patiënten met het Lynch syndroom toegepast. De aanwezigheid van HP bij Lynch syndroom is vergelijkbaar met de prevalentie van deze infectie in de algemene bevolking. Gezien de lage opbrengst van surveillance door middel van gastroduodenoscopie, wordt dit onderzoek niet geadviseerd.

5.3.2. Risico op ontwikkeling van kanker bij dragers van een PMS2 mutatie

In een grootschalig Europees onderzoek (gecoördineerd door Dr Wijnen, Dr Nielsen en Dr Brohet en uitgevoerd door Drs S. ten Broeke) betreffende 98 families met een *PMS2*-mutatie (2548 familieleden met 377 bewezen mutatiedragers) werd het risico berekend op ontwikkeling van CRC, endometriumcarcinoom en andere met Lynch syndroom geassocieerde tumoren. Bij de berekening werd gebruik gemaakt van een gemodificeerde segregatie analyse model ten einde te corrigeren voor mogelijk ascertainment bias. Het cumulatieve risico op ontwikkeling van CRC (op de leeftijd van 70 jaar) bij mannen was 19% en bij vrouwen 11%. Het risico op ontwikkeling van endometriumcarcinoom bedroeg 12%. Verhoogde standaard incidence ratio's (SIR) werden gevonden voor carcinoom van de dunne darm, ovarium en nierbekken. De gevonden risico's voor CRC en endometrium zijn substantieel lager dan de risico's gerapporteerd in de medische literatuur voor de andere MMR-genen (*MLH1*, *MSH2* en *MSH6*). Het onderzoek wordt gepubliceerd in *Journal Clinical Oncology*.

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 erfelijk prostaatcarcinoom (HPC). Voor drie jaar is een promovendus (Rubin Cremers) aangesteld (Promark; projectleiders: Prof.dr. B. Kiemeny en Prof.dr. H.F.A. Vasen). Eind 2014 heeft Cremers de studies afgerond en beschreven in zijn proefschrift dat hij begin 2015 zal verdedigen.

Een van de studies betreft een onderzoek naar de rol van SNP's (varianten in het DNA) in families met hereditair prostaatcarcinoom (HPC). Inmiddels zijn meer dan 70 SNP's geïdentificeerd die een rol spelen bij de ontwikkeling van sporadisch prostaatcarcinoom. In het huidige onderzoek werden 74 SNP's geanalyseerd bij 612 personen met sporadisch PC, 312 met HPC en 1819 controles. De resultaten lieten zien dat er een grote overlap was in de prevalentie van SNP's tussen de sporadische

gevallen van PC en HPC. In het HPC cohort waren 22 SNP's geassocieerd met een hoog risico op PC (odd ratio > 1.25) in vergelijking met slechts 5 SNP's bij personen met sporadisch PC. Samenvattend suggereren de bevindingen dat bij HPC grotendeels dezelfde genetische factoren een rol spelen in de etiologie als bij het ontstaan van sporadische PC. De met prostaatacarcinoom geassocieerde SNP's kunnen in de toekomst gebruikt worden voor risicostratificatie op PC in de algemene bevolking.

5.5. Erfelijk borstkanker

De STOET participeert al vele jaren in een nationaal onderzoeksverband (HEBON) dat zich o.a. richt op onderzoek naar het risico op ontwikkeling van kanker, de identificatie van risicofactoren voor de ontwikkeling van borstkanker, de preventie en de behandeling van mammacarcinoom in erfelijk belaste families.

In 2014 werd onderzoek verricht (gecoördineerd door Dr Hooning en uitgevoerd door Drs Heemskerk-Gerritsen) naar het effect van bilaterale salpingo-ovariectomie (BSO) op de ontwikkeling van mammacarcinoom bij BRCA1&2 mutatiedragers. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat BSO het risico op mammacarcinoom halveert. Voor het huidige onderzoek werden 822 mutatiedragers geselecteerd die op het moment van DNA-diagnose geen kanker hadden en die al dan niet een BSO hadden ondergaan.

De resultaten lieten zien dat na een mediane follow-up van 3.2 jaar er geen beschermend effect was van BSO in tegenstelling tot de eerdere publicaties. De verschillen in uitkomst worden toegeschreven aan de toepassing van een methode waarmee werd gecorrigeerd voor mogelijke vormen van bias. De resultaten zijn gepubliceerd in het toonaangevende tijdschrift JNCI.

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, lid - 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 medewerker
Mw. M.E.J. Gerrits-Eijck, registratie medewerker
Mw. M. Pelger-v.d. Gijp, registratie medewerker
Mw. C. van der Kaa, registratie medewerker
Mw. C. Meyvogel, registratie medewerker
Mw. drs. J. Ringelberg-Borsboom
Mw H.L. van Randerad, registratie medewerker
Mw. drs. M. van Heck, secretaresse

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 Jacobs, Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Amsterdam

Prof. 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, Groningen

Dr A. Langers en Prof. Dr J. Hardwick, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden

Dr M. van Leerdam, Nederlands Kankerinstituut, Amsterdam

Dr J.W. Poley, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr F.M. Nagengast, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum St

Radboud Nijmegen, Nijmegen

Dr S. Sanduleanu, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht

Prof. Dr H.F.A. Vasen STOET, Leiden

7.2. Maag-darm-lever werkgroep Familiaire Adenomateuze 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, Rotterdam

Prof. 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, 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, 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 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 Utrecht

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. Kiemeney, 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. 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. Oogheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr D.F. Majoor-Krakauer, Klinisch Genetisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. M. Marinkovic, Afd. Oogheelkunde, 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

Bijlagen:

Voordrachten in 2014

1. Annual Meeting BGDO-BSSO, 11-1-2014, Brussel, België: How to screen for familial pancreatic cancer
2. Second meeting of Care4CMMRD, 1-2-2014, Igls, Oostenrijk: Guidelines for surveillance for CMMRD
3. First Meeting MESACAP, 20-3-2014, Wenen, Oostenrijk: What can we learn from the CAPP- studies
4. Invited lecture, Universiteit van Teheran, 29-4-2014, Teheran, Iran: Prevention of (hereditary) cancer
5. 9th Annual Meeting of the Mallorca group, Palma de Mallorca, Mallorca, 10-5-2014: Surveillance for CMMRD
6. 6th Familial Cancer Conference, 5-6 June, Madrid, Spain:
 - a. Guidelines for the management of Lynch syndrome
 - b. Clinical session

Hoofdstukken

Leerboek MDL-ziekten: E.Kuipers et al. Hoofdstuk: Erfelijke tumoren van het maagdarmkanaal (2014)

Bijdragen aan Richtlijnen ontwikkeling:

1. EU-Richtlijnen surveillance bij patienten met CMMR-D (publicatie in JMG 2014)
2. Nederlandse Richtlijn Cowden syndroom
3. Richtlijnen voor beleid bij erfelijke kanker (in preparation 2014 en 2015)(StOET en VKGN)

Artikelen 2014

1: 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 Apr 2. pii: gutjnl-2015-309568.

- 2: 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).
- 3: Cremers RG, Eeles RA, Bancroft EK, Ringelberg-Borsboom J, Vasen HF, Van Asperen CJ; The IMPACT Steering Committee, Schalken JA, Verhaegh GW, Kiemenev 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 Mar 4.
- 4: Out AA, van Minderhout IJ, van der Stoep N, van Bommel LS, Kluijdt 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 Jan 21.
- 5: Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;12(2):88-97.
- 6: 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.
- 7: Cremers RG, Galesloot TE, Aben KK, van Oort IM, Vasen HF, Vermeulen SH, Kiemenev LA. Known susceptibility SNPs for sporadic prostate cancer show a similar association with "hereditary" prostate cancer. *Prostate.* 2015 Apr 1;75(5):474-83.
- 8: 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.
- 9: 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.* 2014 Nov 5.
- 10: 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.* 2014 Sep 24.
- 11: 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.
- 12: 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.
- 13: 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.* 2014 Sep 10.
- 14: Vos JR, Teixeira N, van der Kolk DM, Mourits MJ, Rookus MA, van Leeuwen FE, Collée M, van Asperen CJ, Mensenkamp AR, Ausems MG, van Os TA, Meijers-Heijboer HE, Gómez-García EB, Vasen HF, Brohet RM; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands, van der Hout AH, Jansen L, Oosterwijk JC, de Bock GH. Variation in mutation spectrum partly explains regional differences in the breast cancer risk of female BRCA mutation carriers in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2482-91.
- 15: 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.
- 16: Jung AY, van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Botma A, Heine-Bröring RC, Kleibeuker JH, Vasen HF, Harryvan JL, Winkels RM, Kampman E. Dietary B vitamin and methionine intake and MTHFR C677T genotype on risk of colorectal tumors in Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *Cancer Causes Control.* 2014 Sep;25(9):1119-29.
- 17: Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, Gerdes AM, Goldberg Y, Ilencikova D, Muleris M, Duval A, Lavoine N, Ruiz-Ponte C, Slavic I, Burkhardt B, Brugieres L; EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet.* 2014 Jun;51(6):355-65.
- 18: Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, Entz-Werle N, Goldberg Y, Ilencikova D, Kratz CP, Lavoine N, Loeffen J, Menko FH, Muleris M, Sebille G, Colas C, Burkhardt B, Brugieres L, Wimmer K; EU-Consortium Care for CMMR-D (C4CMMR-D). Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *J Med Genet.* 2014 May;51(5):283-93.
- 19: Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014 Sep;66(3):489-99.
- 20: Kuchenbaecker KB, Neuhausen SL, Robson M, et al. Associations of common breast cancer susceptibility alleles with risk of breast cancer subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2014 Dec 31;16(6):3416.
- 21: Brohet RM, Velthuisen ME, Hogervorst FB, Meijers-Heijboer HE, Seynaeve C, Collée MJ,

Verhoef S, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gómez García E, Menko F, Oosterwijk JC, Devilee P, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Easton DF, Rookus MA, Antoniou AC; HEBON Resource. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet.* 2014 Feb;51(2):98-107.

22: Hes FJ, Ruano D, Nieuwenhuis M, Tops CM, Schrumpf M, Nielsen M, Huijts PE, Wijnen JT, Wagner A, Gómez García EB, Sijmons RH, Menko FH, Letteboer TG, Hoogerbrugge N, Harryvan J, Kampman E, Morreau H, Vasen HF, van Wezel T. Colorectal cancer risk variants on 11q23 and 15q13 are associated with unexplained adenomatous polyposis. *J Med Genet.* 2014 Jan;51(1):55-60.

23: Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, Møller P, Hes FJ, Hodgson SV, Olderode-Berends MJ, Aretz S, Heinimann K, Gómez García EB, Douglas F, Spigelman A, Timshel S, Lindor NM, Vasen HF. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer.* 2014 Mar;13(1):57-63.

24: Mesher D, Dove-Edwin I, Sasieni P, Vasen H, Bernstein I, Royer-Pokora B, Holinski-Feder E, Lalloo F, Evans DG, Forsberg A, Lindblom A, Thomas H. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2014 Feb 15;134(4):939-47.