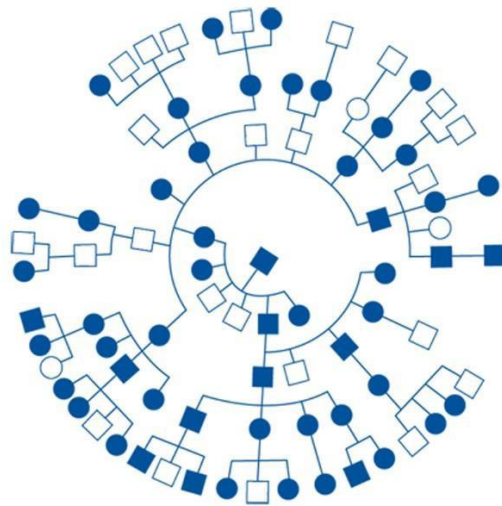


Activiteitenverslag 2016

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren



JAARVERSLAG 2016

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

Richtlijnen voor beleid bij erfelijke en familiale kanker (" 't Blauwe Boekje")

De afgelopen 2 jaar is hard gewerkt aan de update van de richtlijnen betreffende beleid bij erfelijke tumoren. De eerste versie van het richtlijnenboekje is verschenen in 1996. Ongeveer om de 5 jaar worden de richtlijnen geüpdatet. Bij de totstandkoming van de huidige versie werden grote bijdragen geleverd door individuele experts, verschillende werkgroepen en leden van de Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO). Het werk werd gecoördineerd door 2 vertegenwoordigers van de WKO (Dr. F. Hes en Dr. M. de Jong) en de Medische Directeur van de StOET. Het resultaat is een mooi, zeer informatief, maar toch beknopt handboekje "geschikt voor de witte jas". Het bevat de meest recente referenties en verwijzingen naar belangrijke websites. Ook de organisatie en werkwijze van de afdelingen klinische genetica en de landelijke registratie (StOET) worden uitgebreid toegelicht. De richtlijnen zullen worden aangeboden aan IKNL voor publicatie op oncoline.nl. Tevens zal een "app" worden ontwikkeld. Het gebruik zal de zorg van personen met erfelijke tumoren in belangrijke mate verbeteren.

Vermelding van onderzoek betreffende erfelijk pancreascarcinoom in het "ASCO Annual Rapport 2017"

Een van de belangrijkste registraties bij de StOET is de registratie van families met erfelijk melanoom in de negentiger jaren van de vorige eeuw opgezet in samenwerking met Prof. Bergman van de afdeling Dermatologie in het LUMC. Vanuit de registratie wordt het periodiek onderzoek van de huid op melanomen gecoördineerd. Omdat deze patiënten ook een verhoogd risico bleken te hebben op pancreascarcinoom worden deze families sinds 2000 op de afdeling Maagdarmlieverziekten in het LUMC gescreend door middel van een jaarlijkse MRI. In 2016 werden de lange termijn resultaten in het vooraanstaande blad de *Journal of Clinical Oncology* gepubliceerd (zie ook jaarverslag 2015). De uitkomsten van het onderzoek bij personen met het genetisch defect lieten zien dat sinds de start van de screening bij 7% alvleesklierkanker 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 alvleesklierkanker vastgesteld na het ontstaan van klachten (Nederlandse Kanker Registratie). Door een onafhankelijke commissie van experts werd het onderzoek geselecteerd voor vermelding in het Annual Report van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 waarin alle belangrijke oncologische studies uit 2016 worden genoemd. *"This study is the first to our knowledge to demonstrate success in detecting early cancers and favorable outcomes with surgery using pancreatic cancer screening in a high risk population. The study is featured as one of the year's major achievement in clinical cancer research and care"*. De resultaten sporen de Leidse onderzoeksgroep aan om het onderzoek te intensiveren teneinde de prognose van de patiënten verder te verbeteren.

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 2016

Syndroom	Aantal geregistreerde personen op 31-12-2016
Erfelijke (non-polyposis) darmkanker	3719
Familiaire Adenomateuze Polyposis	3047
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	3002
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 2016 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 Drie landen studie: evaluatie van effect van verschillende screening-intervals (1-3 jaar) op de incidentie en tumorstadium van CRC bij Lynch syndroom

Verschillende studies hebben aangetoond dat intensieve colonoscopische surveillance bij patiënten met Lynch syndroom de ontwikkeling van CRC met >60% reduceert en de overleving sterk verbetert. Er is echter geen overeenstemming over het beste screeningsinterval, 1, 2 of 3 jaar. De adviezen variëren van jaarlijkse coloscopie in Duitsland, tweejaarlijkse scopie in Nederland, de US en andere landen tot driejaarlijkse screening in Finland. Daarom is >6 jaar geleden in de Mallorca groep besloten om de resultaten van surveillance te verzamelen in 3 landen waar een landelijke registratie bestaat: The German HNPCC/Lynch syndrome Consortium, The Finnish Lynch Syndrome Registry en de Lynch syndroom registratie van de StOET. Het doel van de studie was de invloed te onderzoeken van de lengte van het screeningsinterval op de incidentie van CRC en het stadium van het carcinoom. De coloscopie resultaten van 2940 Lynch syndroom patiënten werden in 2015 en 2016 in de drie landen verzameld. Eind 2016 zijn de eerste resultaten bekend geworden. De resultaten zullen in juli worden gepresenteerd (door Dr. C. Engel) op de tweejaarlijkse vergadering van InSiGHT in Florence. Het onderzoek is gefinancierd door de Deutsch Krebshilfe. Voor de bijdrage van de StOET wordt 10.000 Euro betaald. Momenteel worden de resultaten verwerkt in een manuscript.

3.2. Nieuwe kwaliteitsparameter voor coloscopie, de Leiden Quality Score (LQS)

Vanwege de veronderstelde versnelde carcinogenese (adenoma carcinoma sequence) bij Lynch syndroom is de kwaliteit van de coloscopie van groot belang teneinde de poliepen en CRC in een vroeg stadium te kunnen vaststellen. Momenteel worden een aantal kwaliteitsparameters bij de coloscopie toegepast. De BBPS (Boston Bowel Preparation Score) wordt gebruikt om de beoordeelbaarheid van het colon slijmvlies vast te leggen. De appendixopening en de klep van Bauhine worden fotografisch vastgelegd om er zeker van te zijn dat het colon volledig onderzocht is. Op de derde plaats wordt de terugtrektijd gedocumenteerd, een parameter welke geassocieerd is met de "adenoma detection rate". Volgens de literatuur en de huidige BVO (Bevolkingsonderzoek)-criteria moet deze >6 minuten bedragen.

Na uitvoerige discussies binnen het Leidse BVO-team, kwam het team tot de conclusie dat er behoefte is aan een 4e kwaliteitscriterium, de zgn. Leiden Quality Score (LQS), een subjectieve parameter die aangeeft in hoeverre de endoscopist er zeker van is dat alle poliepen zijn opgespoord. De kwaliteit van de scopie kan worden beïnvloed door allerlei factoren die niet worden vastgelegd door de gebruikelijke parameters. Voorbeelden hiervan zijn: een spastisch sigmoïd, een uitzonderlijk lang colon (dolichocolon), veel pijnklachten tijdens de scopie waardoor de beoordeling van het colon wordt bemoeilijkt, en een instabiele patiënt (bijvoorbeeld met vasovagale collaps, ernstige bradycardie etc.). Bij de toepassing van de nieuwe parameter, dient bij een lagere LQS score de oorzaak hiervan te worden vastgelegd en een advies te worden gegeven voor een aanpak bij de volgende scopie die de een hogere LQS geeft. Op grond van de uitkomst van de LQS, kan het screeningsinterval bijvoorbeeld bij Lynch syndroom worden verkort. Het Leidse BVO-team verwacht dat de invoering van de LQS de communicatie tussen de endoscopist en de behandelende dokter die het onderzoek heeft aangevraagd verbetert. In 2017 zal de nieuwe parameter worden gevalideerd. Het belang van invoering van de LQS werd in een editorial beschreven en gepubliceerd in *Familial Cancer* in 2016.

3.3. Nieuwe resultaten van de Prospectieve Lynch Syndroom Database

In 2015 werd door de Mallorca Groep (door Prof. Møller, Oslo, Noorwegen) (een Europees samenwerkingsverband op het gebied van erfelijke vormen van darmkanker; nu de European Hereditary Tumor Group geheten), 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 en zijn in 2016 gepubliceerd in *Gut* (zie ook jaarverslag 2015). In een tweede onderzoek werd nagegaan wat de incidentie is van een tweede tumor en wat de overleving is gerelateerd aan deze tumoren. Ook deze studie is gepubliceerd in *Gut*.

In 2016, is een derde onderzoek verricht naar de ontwikkeling van kanker en overleving, bij Lynch syndroom patiënten op hogere leeftijd (tot de leeftijd van 75 jaar). De resultaten lieten zien dat er een groot verschil in kankerrisico was voor de verschillende MMR-genen. Draggers van een MLH1 en MSH2 mutatie hadden een veel hoger risico op CRC dan dragers

van een MSH6 mutatie (50% versus 20%). De risico's voor endometriumcarcinoom waren vergelijkbaar (43%-58%) maar voor wat betreft tumoren van de "Upper GI" en urinewegen werden ook significante verschillen gevonden (lager risico voor MSH6-mutatie dragers). Het manuscript is wederom bij Gut aangeboden voor publicatie.

3.4. Is screening van extra-intestinale tumoren bij FAP noodzakelijk?

Patiënten met FAP hebben een sterk verhoogd risico (>80%) op CRC en een matig verhoogd risico (10-15%) op duodenumcarcinoom. Om de ontwikkeling van CRC en duodenumcarcinoom te voorkomen wordt vanaf 10-12 jarige leeftijd het colorectum en vanaf 25-30 jaar het duodenum periodiek onderzocht. Deze aanpak heeft de prognose van FAP-patiënten sterk verbeterd. Het is bekend dat FAP ook geassocieerd is met ontwikkeling van tumoren die buiten het maagdarmkanaal liggen zoals schildkliercarcinoom, levertumoren (hepatoblastoom) en pancreascarcinoom. De risico's op ontwikkeling van deze tumoren gerapporteerd in de literatuur variëren in grote mate. Volgens sommige richtlijnen wordt geadviseerd om screening op deze tumoren in overweging te nemen.

Het doel van het onderzoek was om de incidentie van deze tumoren in de Nederlandse Polyposis registratie te onderzoeken alsmede om de belangrijkste doodsoorzaken na te gaan. Gegevens werden verzameld van 582 APC-mutatie dragers. Via de PALGA, werden alle tumoren die in de loop der jaren bij deze patiënten werden vastgesteld gedocumenteerd. De resultaten laten zien dat het risico op de bovengenoemde tumoren laag is. Ook vormden de tumoren slechts zelden de doodsoorzaak. Op grond van deze resultaten, luidde de conclusie van het onderzoek dat uitbreiding van de screening op deze tumoren de overleving van FAP patiënten niet zal verbeteren. Het artikel is recent aangenomen voor publicatie in *The Journal of Medical Genetics*.

3.5. De rol van precursor laesies bij het ontstaan van pancreascarcinoom bij p16-dragers

Personen met een p16-Leiden mutatie hebben een risico van 15-20% om pancreascarcinoom te ontwikkelen. Surveillance door middel van jaarlijkse MRI heeft de overleving van de patiënten sterk verbeterd (5-jaarsoverleving 24% ten opzichte van 5% bij geen screening) maar desondanks worden niet alle tumoren vroeg opgespoord en sterven nog steeds personen aan de gevolgen van deze tumor. Met meer kennis van het natuurlijk beloop van de ontwikkeling van veronderstelde precursor laesies en pancreascarcinoom, kan het screenings programma worden verbeterd. Het doel van de studie was dan ook om de rol van precursor laesies en de groeisnelheid van de pancreastumoren te onderzoeken. De resultaten lieten zien dat precursor laesies niet vaker voorkwamen in de onderzoeksgroep in vergelijking met een controle groep. Het percentage van patiënten met een precursor laesie welke pancreascarcinoom ontwikkelde was vergelijkbaar met het percentage van patiënten die pancreascarcinoom ontwikkelde in de afwezigheid van een precursor laesie. Op grond van deze bevinding kan geconcludeerd worden dat de precursor laesies geen belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van pancreascarcinoom bij p16-Leiden mutatiedragers. Onderzoek van de groeisnelheid van pancreascarcinoom liet zien dat deze circa 20 mm per jaar bedroeg. Om de meeste tumoren in een vroeg stadium (<2cm) vast te stellen zou het interval van screening verkort moet worden naar 6 maanden.

Toekomstig onderzoek moet aantonen dat een dergelijke aanpak kosteneffectief is. De studie is recent *gesubmit* voor publicatie.

4. ONDERWIJS EN ARTIKELEN

In de loop van 2016 werden wederom enkele presentaties over diverse erfelijke vormen van kanker gegeven. 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 is eind 2016 vernieuwd.

5. WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

5.1. Polyposis syndromen (FAP/MAP/SMAD4/BMPRA1-polyposis)

5.1.1. Voorkomen van Barrett oesofagus bij FAP en MAP

Volgens eerdere publicaties hebben patiënten met FAP een mogelijk verhoogd risico op ontwikkeling van een Barrett oesofagus. Onderzoekers van de afdeling MDL in het UMCU (C. Daans, M. Ausems, M. Velthuizen en Dr. J. Boonstra) hebben in een eigen populatie van patiënten met FAP, MAP en andere polyposis syndromen en in de FAP en MAP populatie van de StOET de incidentie van Barrett oesofagus onderzocht. De resultaten laten zien dat een Barrett oesofagus vaker voorkomt bij patiënten met MAP. De uitkomst wordt gepresenteerd op de vergadering van de NVGE in maart 2017. Momenteel wordt een artikel voorbereid.

5.1.2. Follow-up van het duodenum bij patiënten met MAP (MUTYH-polyposis)

Patiënten met MAP hebben net zoals patiënten met FAP een verhoogd risico op ontwikkeling van duodenumcarcinoom. Bij FAP wordt de frequentie van onderzoek van het duodenum bepaald op grond van de ernst van de duodenale polyposis. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de zgn. Spigelman score die gebaseerd is op het aantal poliepen, de grootte en de histologie (mate van villeziteit en dysplasie) van de duodenum poliepen. Dit beleid bij FAP patiënten wordt ook toegepast bij MAP patiënten. Omdat het natuurlijk beloop van duodenale polyposis bij MAP niet goed bekend is, weten wij niet of dat juist is. Daarom werd in samenwerking met een onderzoeksgroep in Cardiff, UK, in 2015 en 2016 het beloop van duodenale adenomatosis bij patiënten met MAP onderzocht. In 2016 zijn opnieuw gegevens opgevraagd. De resultaten worden momenteel verwerkt in een artikel.

5.1.3. Europese database van patiënten met SMAD4/BMPRA1-polyposis

Door de Mallorca groep (nu de European Hereditary Tumor Groep genoemd) is enkele jaren geleden het initiatief genomen om een database op te zetten van families met SMAD4/BMPRA1-polyposis (voorheen juveniele polyposis genoemd). Deze vorm van polyposis wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van juveniele poliepen in alle delen van het maagdarmkanaal. De aandoening is geassocieerd met een verhoogd risico op CRC en maagcarcinoom (vooral bij SMAD4-polyposis). Patiënten met SMAD4-polyposis hebben ook vaak verschijnselen van Hereditaire Hemorrhagische Telenagiectasia.

Het doel van de Europese database is om de risico's op CRC en maagcarcinoom te bepalen en eventuele phenotype/genotype associaties op het spoor te komen. Op grond van de resultaten, kan het surveillance programma zonodig worden aangepast. In 2014-2016 zijn de gegevens van een groot aantal patiënten verzameld. Momenteel wordt gewerkt aan een artikel.

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, MDL-arts, Wenen, Oostenrijk) heeft inmiddels een ander bedrijf kunnen vinden die de medicamenten wil leveren. 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 en op langere termijn de ontwikkeling van darmkanker. Eind 2016 is het onderzoek gestart.

6. ORGANISATIE

6.1. Bestuur 2016

Prof. Dr. J.A. Roukema, voorzitter, TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg
Prof. Dr. R. Hofstra, lid, Afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam
Prof. Dr. W. Bergman, lid, Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.
Dr. W.A. de Vos tot Nederveen Cappel, lid, MDL-arts, Isala Klinieken, Zwolle
Prof. dr. M. Breuning, lid, afdeling Klinische Genetica, LUMC, Leiden
Dr. F.M. Nagengast, afdeling Maag-Darm-Leverziekten, UMC St. Radboud, Nijmegen

6.2. Personeel

Prof. dr. H.F.A. Vasen, internist, medisch directeur
Mw. drs. M. van Heck, communicatie en organisatie
Mw. I.S.J. van Leeuwen-Cornelisse, medisch maatschappelijk werkster
Mw. C. van der Kaa, registratie medewerker Lynch syndroom
Mw. C. Meijvogel, registratie medewerker Lynch syndroom
Mw. drs. J. Ringelberg-Borsboom, coördinator Transscan studie
Mw. H.L. van Randeraad, registratie medewerker Erfelijk Melanoom en Familiair Prostaatcarcinoom

6.3. Commissie van Toezicht

Dr. S.P. Israëls, voorzitter (arts)
Mr. I. de Vries, lid (jurist)
Mw. A. Dietvorst, lid (patiënt)

6.4. Research Commissie

Dr. P. van Duijvendijk, chirurg
Prof. dr. E. Dekker, MDL-arts
Dr. S. Sanduleanu, MDL-arts
Dr. R. van Doorn, dermatoloog
Dr. A. Wagner, klinisch geneticus

2. BIJLAGEN: VOORDRACHTEN EN PUBLICATIES

2.1. Voordrachten

Nature/ European School of Oncology (ESO) course in hereditary cancer (Madrid) Mei 2016:
Management of hereditary pancreatic cancer.

Workshop German Lynch syndrome Consortium (Leipzig) Oktober 2016:

The organisation and results of the Dutch Lynch Syndrome Registry.

2.2. Publicaties 2016

1: Boonstra JJ, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Langers AM, van der Sluis H, Hardwick JH, Vasen HF. Colonoscopy in Lynch syndrome: the need for a new quality score. *Fam Cancer*. 2016 Nov 9. [Epub ahead of print]

2: Huisman JF, Leicher LW, de Boer E, van Westreenen HL, de Groot JW, Holman FA, van de Meeberg PC, Salleveld P, Peeters K, Wasser M, Vasen H, de Vos Tot Nederveen Cappel WH. Consequences of CT colonography in stenosing colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Mar;32(3):367-373.

3: Zaaier LH, van Doorn HC, Mourits MJ, van Beurden M, de Hullu JA, Adank MA, van Lonkhuijzen LR, Vasen HF, Slangen BF, Gaarenstroom KN, Zweemer RP, Vencken PM, Seynaeve C, Krieger M. Outcome of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2016 Nov 8;115(10):1174-1178.

4: Sibinga Mulder BG, Mieog JS, Handgraaf HJ, Farina Sarasqueta A, Vasen HF, Potjer TP, Swijnenburg RJ, Luelmo SA, Feshtali S, Inderson A, Vahrmeijer AL, Bonsing BA, van Wezel T, Morreau H. Targeted next-generation sequencing of FNA-derived DNA in pancreatic cancer. *J Clin Pathol*. 2017 Feb;70(2):174-178.

5: Lawrenson K, Kar S, McCue K. Functional mechanisms underlying pleiotropic risk alleles at the 19p13.1 breast-ovarian cancer susceptibility locus. *Nat Commun*. 2016 Sep 7;7:12675.

6: Ibrahim IS, Bonsing BA, Swijnenburg RJ, Welling L, Veenendaal RA, Wasser MN, Morreau H, Inderson A, Vasen HF. Dilemmas in the management of screen-detected lesions in patients at high risk for pancreatic cancer. *Fam Cancer*. 2017 Jan;16(1):111-115.

7: 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 Oct;51(10):1227-32.

8: 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.

9: 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.

10: Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. 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.

- 11: 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-Beltran 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 Aug;65(8):1314-21.
- 12: 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 Jun10;34(17):2010-9.
- 13: 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.
- 14: 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.
- 15: 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 Oct;15(4):563-70.
- 16: 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.
- 17: 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.
- 18: 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.
- 19: Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. 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*. 2017 Mar;66(3):464-472.
- 20: 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.

