

Prof.dr. C.J. van Asperen

Omgaan met erfelijke kanker: advies geven en keuzes laten



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Omgaan met erfelijke kanker: advies geven en keuzes laten

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. C.J. van Asperen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Klinische Genetica, in het bijzonder Klinisch Genetisch Advies in de Oncogenetica
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 24 mei 2013



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het herkennen van families met een erfelijke aanleg voor kanker is van belang in verband met de mogelijkheid van preventie. Als een dergelijke aanleg blijkt te bestaan, kan men door regelmatig onderzoek van patiënt en familieleden tumoren in een vroeg stadium ontdekken, wat gunstig is voor de prognose. Ook bestaat soms de optie om al een operatie uit te voeren uit voorzorg, voordat er kwaadaardige afwijkingen zijn ontstaan. Naast de mogelijkheid van preventie is herkenning óók van belang omdat de behandeling van erfelijke vormen van kanker soms kan afwijken van die van niet-erfelijke vormen.

Ongeveer 5 tot 10% van de veel voorkomende vormen van kanker blijkt erfelijk bepaald te zijn. Artsen zullen daarom in de praktijk regelmatig te maken krijgen met vragen rondom erfelijkheid van deze aandoening en hebben een belangrijke rol in het selecteren en doorverwijzen van patiënten die in aanmerking komen voor erfelijkheidsonderzoek. Niet alleen een belaste familiegeschiedenis voor kanker, maar ook een jonge leeftijd van diagnose en het voorkomen van meerdere tumoren bij één patiënt, zijn aanwijzingen voor een erfelijke belasting. De meest voorkomende erfelijke tumoren die door onderzoek van het DNA aangetoond kunnen worden, zijn borstkanker, darmkanker en melanoom.¹

Sinds de identificatie van een groot aantal genen voor erfelijke vormen van kanker in het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw, is hiervoor ook veel aandacht geweest, zowel bij artsen als in de media. Kunnen we nu dus rustig achteroverleunen en gaan luisteren naar een succesverhaal over de oncogenetica in de afgelopen kleine twintig jaar? Helaas is het slechts een gedeeltelijk succes, er zijn nog steeds een aantal knelpunten, die ik nader wil bespreken. En er zijn ook nieuwe ontwikkelingen, die nog een plaats moeten krijgen in het verhaal van de erfelijke tumoren.

Per jaar worden ruim 35.000 erfelijkheidsadviezen verstrekt via afdelingen Klinische Genetica in Nederland. Een kleine 40% hiervan, zo'n 15.000, hebben betrekking op vragen over kanker en erfelijkheid. Dat lijkt veel, maar als we deze cijfers wat meer in detail gaan bekijken, dan zien we dat slechts een deel van het aantal patiënten dat hiervoor in aanmerking komt, wordt verwezen.

Kanker is dus meestal niet erfelijk, maar in een klein deel is het dat wél en het is belangrijk om dat deel te identificeren. Ik geef een voorbeeld. Het merendeel van de vrouwen met de diagnose eierstokkanker heeft een sporadische, niet-erfelijke ziekte: dat is in ongeveer 85% het geval. Maar er zijn genen bekend die een hoog risico geven op het ontwikkelen van eierstokkanker. Er is dan een deel van dit gen veranderd, wij spreken dan van een pathogene of ziekteveroorzakende mutatie. De betrokken genen kunnen zijn: de BRCA1 en BRCA2 genen, die naast een risico van 60-80% om ooit in het leven borstkanker te krijgen, óók een sterk verhoogd risico geven op eierstokkanker. Dat kan oplopen tot ruim 40% bij een mutatie in het BRCA1 gen. Maar ook de zogenaamde “DNA mismatch repair genen”, betrokken bij de erfelijke aandoening Lynch syndroom, geven een sterk verhoogd risico op eierstokkanker. Lynch syndroom is een aandoening waarbij ook veel darmkanker voorkomt.

Mutaties in de BRCA1 en BRCA2 genen zijn verantwoordelijk voor 10-15% van de eierstokkankers en daarnaast zijn 1-2% van de eierstokkankers een gevolg van een verandering in de Lynch syndroomgenen. Per jaar wordt de diagnose eierstokkanker 1.400 keer gesteld in Nederland. Dat betekent dat rond de 15% van deze vrouwen, dus rond de 200 per jaar, deze aandoening hebben op basis van een dominant erfelijke genmutatie. Eierstokkanker is dus naar verhouding vaak erfelijk. Op dit moment wordt maar een fractie van het aantal vrouwen waarbij de diagnose eierstokkanker is vastgesteld verwezen voor erfelijkheidsonderzoek. Niet herkende erfelijke vormen zijn niet alleen een dreiging voor familieleden. Met de wetenschap dat eierstokkanker erfelijk

is, kan de medicamenteuze therapie worden aangepast. Zo is eierstokkanker op basis van een BRCA mutatie gevoeliger voor cis-platinum bevattende therapie en ook kan mogelijk een zogenaamde PARP-inhibitor een verdere bijdrage aan de therapie leveren. Op basis van recente studies is de huidige opvatting dat alle vrouwen met een diagnose ovariumcarcinoom, ongeacht histologisch type, leeftijd en familieanamnese, verwezen dienen te worden naar een klinisch geneticus. Deze aanbeveling is derhalve ook opgenomen in de richtlijn erfelijk ovariumcarcinoom 2013 van het IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland), die momenteel nog in conceptfase is. Hopelijk gaat dit leiden tot een betere verwijzing en het vaker opsporen van erfelijke vormen van deze zeer ernstige ziekte.²⁻⁵

4

Er zijn ook publicaties verschenen die aantonen dat er onderverwijzing plaatsvindt voor erfelijkheidsonderzoek bij andere vormen van kanker. Zo is in Nederland naar schatting minder dan een derde van de families met Lynch syndroom geïdentificeerd. Voor borstkanker zijn verwijzingen de laatste jaren wel omhoog gegaan mede dankzij de vele publiciteit over dit onderwerp, maar verwijzingen onder allochtone vrouwen blijven sterk achter. Ook laten mannen uit borstkankerfamilies zich naar verhouding veel minder vaak testen ten opzichte van vrouwen, waarbij zij de consequenties van het doorgeven van een BRCA-mutatie voor hun kinderen onderschatten. Naast de veelvoorkomende vormen van kanker als borst- en darmkanker en melanoom, zijn er ook een tiental zeldzame tumoren die ook zonder een eventueel belaste familiegeschiedenis verwijzingen rechtvaardigen voor erfelijkheidsonderzoek. Het aantal erfelijke tumorsyndromen neemt nog steeds toe.⁶⁻¹⁰

Wat zijn nu eigenlijk de knelpunten, die ertoe leiden dat erfelijke kanker minder vaak dan mogelijk is wordt opgespoord?

Er zijn factoren aan te wijzen die verwijzingen voor erfelijkheidsonderzoek rond kanker in de familie niet optimaal maken. Het betreft praktische en meer emotionele factoren.

Om met een belangrijke praktische factor te beginnen: in het algemeen neemt de inventarisatie van risicofactoren bij een medisch consult vaak een centrale plaats in. Het meten van bloeddruk en het bepalen van body-mass-index, de BMI, zijn geaccepteerde standaardbepalingen, bedoeld om gezondheidsrisico's voor de patiënt te schatten. Zo zou je ook tegen het afnemen van een familieanamnese kunnen aankijken: is er een risicofactor aanwezig voor een erfelijke aandoening? Hoewel het afnemen van de familiegeschiedenis niet ingewikkeld is, is het voor de meeste artsen nog steeds geen alledaagse bezigheid. Er zijn mooie digitale tools beschikbaar, maar dat zijn vaak aparte applicaties, die geen onderdeel zijn van het elektronisch patiëntendossier. Onderwaardering van het nut van de familie-anamnese voor de directe patiëntenzorg leidt tot een vaak weinig consequent vastleggen van relevante gegevens bij patiënten die daarvoor in aanmerking komen. Hoewel het lokale elektronisch patiënten dossier (EPD) inmiddels algemeen gebruikt wordt, bevat dit geen ruimte om de familieanamnese gedetailleerd vast te leggen en geen mogelijkheid om te zoeken in de gegevens. Een geïntegreerd stamboompakket binnen veel gebruikte ziekenhuissoftware kan de drempel tot het afnemen van de familieanamnese verlagen en de kwaliteit verhogen. Nu wordt vaak simpelweg alleen aan de patiënt gevraagd: *...en komt er ook iets in uw familie voor?*

Niet alleen vanuit de verwijzende artsen is er een barrière, o.a. door het slecht afnemen van de familieanamnese, ook bij de patiënt kan er een weerstand zijn bij de verwijzing. Het is begrijpelijk dat hierbij emotionele factoren een rol spelen. Je familie betrekken in je ziekte, zeker bij kanker, is een hele stap. Het is anderzijds belangrijk dat de feiten rond erfelijkheidsonderzoek voor kanker juist worden weergegeven. 'Dan kun je nooit meer een hypotheek afsluiten' wordt helaas ook vaak gehoord en is onjuist. Hoe zit het eigenlijk met de verzekeraar van personen met een erfelijk risico in Nederland? Er zijn voor hen geen consequenties voor het afsluiten van de basisverzekering en ook is het voor veel

personen die zijn belast met een erfelijk risico mogelijk om een normale arbeidsongeschiktheids- of levensverzekering af te sluiten met een normale dekking, een normale looptijd en onder normale voorwaarden.

De Wet op de Medische Keuringen legt levensverzekeraars een wettelijke vragengrens op, die in het Moratorium Erfelijkheidsonderzoek en het Protocol Verzekeringskeuringen nader is uitgewerkt. De wettelijke vragengrens voor een levensverzekering ligt sinds vorig jaar op 250.000 euro. De meeste verzekeraars hanteren echter vrijwillig een hogere vragengrens, tussen de 300.000 en de 500.000 euro. Zolang het verzekerde bedrag in de aanvraag van de asymptomatische patiënt onder de vragengrens blijft is het verzekeraars verboden vragen te stellen naar erfelijkheidsonderzoek bij de aanvrager zelf of diens familieleden en hoeft de verzekeraar dus niets te weten te komen over een eventueel erfelijk risico. Als de aanvrager ten tijde van de aanvraag echter al ziekteverschijnselen heeft, dan zullen die wel moeten worden gemeld. Dat geldt ook voor preventieve ingrepen zoals een preventieve borst- of darmverwijdering in het kader van erfelijke borst- of darmkanker. Het is natuurlijk toch al opmerkelijk dat wie voor zichzelf en zijn familie een preventiewinst boekt door een erfelijke ziekte op te sporen, daarvoor zou moeten gaan betalen door een hogere levensverzekeringspremie.

Ondanks beschermende overheidsmaatregelen tegen genetische discriminatie, zoals de Europese Oviedo Convention of Human Rights and Biomedicine en de door het Verbond van Verzekeraars gehanteerde vragengrens, is echter volgens diverse studies de angst voor genetische discriminatie nog steeds een belangrijke reden om af te zien van een genetische test. Analyses van de overigens beperkte literatuur over dit onderwerp laten zien dat gerapporteerde problemen vaak van horen zeggen zijn zonder goede onderbouwing. Voor het vaststellen van het risicoprofiel voor iemands gezondheid, spelen niet alleen genetische risicofactoren een

rol, maar ook de familiegeschiedenis, persoonlijke anamnese en lifestyle factoren. Juist een toename van laagdrempelige publieksvoorlichting over genetica als risicofactor, kan helpen irreële angsten te verminderen. De toegankelijkheid van de informatie over dit thema is helaas beperkt. Zo is het bijzonder spijtig dat de subsidie is ingetrokken voor een publieksvraagpunt: het juridisch steunpunt Regelrecht van de Chronisch zieken en gehandicaptenraad. Ook zou het Verbond van Verzekeraars informatie over de vragengrens mijns inziens zelf veel nadrukkelijker kunnen uitdragen via het internet.¹¹⁻¹³

Een andere manier om de toegankelijkheid van het erfelijkheidsonderzoek te vergroten is om vooraf meer informatie beschikbaar te stellen via de website. Daarover is een proef gedaan, die onder leiding van mijn Utrechtse collega dr. Margreet Ausems goede resultaten heeft opgeleverd en waar wij vanuit Leiden ook verder aan zullen gaan meewerken. Het betreft hier een website die informatie-op-maat biedt over erfelijkheidsonderzoek voor borstkanker en de mogelijkheid om vóór het gesprek alvast vragen naar de klinisch geneticus of genetisch consulent te sturen.¹⁴

Maar ook aanwezigheid en het geven van medische uitleg bij patiëntenverenigingen, nascholingsbijeenkomsten en een vast overleg bij de multidisciplinaire oncologiebesprekingen kan helpen om het aantal verwijzingen te doen toenemen. Ook blijft het belangrijk intensief contact te houden met de verwijzers in de regio. De netwerkstructuur kan daarbij helpen, waarbij vanuit de universitaire medische centra klinisch genetische spreekuren in ziekenhuizen van andere steden worden verzorgd, zogenaamde buitenpoli's. De ervaring leert dat voor veel adviesvragers de drempel voor het erfelijkheidsonderzoek ook wordt verlaagd als zij in hun 'eigen' ziekenhuis terecht kunnen in de kamer naast die van hun 'eigen' behandelend arts. De toegankelijkheid van het erfelijkheidsadvies vergroten dient het hoofddoel, dat is immers het herkennen van families met kanker met de genoemde mogelijkheden voor preventie.

Zoals de Amerikaanse actrice Angelina Jolie, zelf draagster van een BRCA1 mutatie, vorige week in de New York Times schreef: *'Het leven kent vele uitdagingen. De uitdagingen waar we niet bang voor zouden moeten zijn, zijn de uitdagingen die we kunnen overwinnen en waar we de controle over kunnen nemen'*.¹⁵

Nog een algemeen aspect van klinische genetica in de praktijk: er moet keuzevrijheid bestaan.

Bij erfelijkheidsonderzoek moet de keuzevrijheid voorop staan. Voor sommige adviesvragers kan een consult bij de klinisch geneticus minder bedreigend zijn als het bestaat uit enkel een informatief gesprek. Dit is zeker mogelijk en het ondergaan van DNA-onderzoek is geen verplichting. Vaak is het verhelderend voor een adviesvrager om goed uitleg te krijgen over de kans op een erfelijke aandoening en de verschillende scenario's voor screening afhankelijk van de DNA-uitslag. Erfelijkheidsonderzoek kan inderdaad ingrijpende gevolgen hebben voor een adviesvrager. Zo zal iemand die een levenslang hoog risico op kanker heeft periodiek onderzoek moeten ondergaan. Terwijl voor hun eventueel toekomstige kinderen de kans op dragerschap dan ook 50% geworden is, omdat deze mutaties autosomaal dominant overerven. Familieleden die de mutatie hebben kunnen kiezen voor behandelingsopties zoals intensieve screening en preventieve chirurgie. Anderzijds is er voor familieleden die de mutatie niet geërfd hebben, geen reden meer om extra controles te ondergaan omdat hun risico op kanker niet meer verhoogd is ten opzichte van een willekeurig persoon in de bevolking. Onzekerheid over dragerschap wordt hiermee weggelaten en onnodige screening kan worden voorkomen. De wetenschap van het al dan niet dragen van een erfelijke aanleg voor kanker kan bovendien helpen bij keuzes omtrent het nageslacht.

Deze keuze omtrent de invulling van kinderwens is een aantal jaar geleden verruimd na een politieke discussie over embryoselectie. Mede dankzij de media die verschillende ervaringsdeskundigen, zoals Nicky Westerhof, hun

verhaal lieten vertellen. Hieruit bleek juist het enorme verantwoordelijkheidsgevoel, die sommige vrouwen ervaren bij het invullen van hun kinderwens. Uiteindelijk heeft een Kamermeerderheid ingestemd met ruimere toepassingsmogelijkheden voor deze techniek. Inmiddels is embryoselectie voor erfelijke vormen van kanker mogelijk, waarbij de keuzevrijheid van het individu voorop blijft staan.¹⁶

Keuzes maken is een belangrijk aspect binnen de klinische genetica. Keuze tot het ondergaan van DNA-diagnostiek, keuze tot het ondergaan van screening. Keuze hoe de kinderwens in te vullen. Niet eenvoudig, dat is zeker. Maar anderzijds hoor ik ook vaak in mijn spreekkamer dat adviesvragers het hebben van een keuze ook als een voorrecht ervaren ten opzichte van familieleden die een dergelijke keuze niet hebben gehad. Keuzes maken bepaalt je lot uiteindelijk meer dan de risico's die op je afkomen, of zoals William Bryan, Amerikaans politicus, het zei: *'Destiny is not a matter of chance but a matter of choice'*.

Binnen de polikliniek Klinische Genetica is er de mogelijkheid van gespecialiseerde psychosociale zorg door een psycholoog of maatschappelijk werker ter begeleiding van deze keuzes. Daarnaast is binnen de afdeling klinische genetica in het LUMC ook een brede psycho-oncologische researchlijn aanwezig onder leiding van psycholoog prof. Aad Tibben. Het hierbij verrichtte onderzoek heeft bijgedragen aan verbetering van de zorg voor de oncogenetica door meer kennis te vergaren over hoe risico's worden ervaren, ofwel de risicoperceptie, hoe adviesvragers omgaan met de uitkomst van het erfelijkheidsonderzoek en het identificeren van kwetsbare groepen die extra zorg nodig hebben. Ook de psychosociale aspecten van screening en preventieve chirurgie zijn door zijn groep, in samenwerking met het Erasmus MC nader in kaart gebracht.

Na al deze overwegingen over de toegankelijkheid voor het erfelijkheidsadvies, die vergroot moet worden, zijn er ook nog knelpunten gelegen in de opbrengst van het DNA-onderzoek en de interpretatie daarvan.

Terug naar de genetica van erfelijke tumoren.

De genetische diagnostiek naar erfelijke vormen van kanker is al gegroeid tot een behoorlijke omvang. Hierbij wordt nauw samengewerkt tussen klinisch genetici, dus de medisch specialisten, en de laboratoriumspecialisten, de moleculair biologen. De technieken voor DNA-diagnostiek zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd.

Tijdens het delen van cellen wordt het DNA gekopieerd. Dit kopiëren kan foutjes opleveren, zo kan er een ander nucleotide worden geplaatst dan bedoeld of er kan een stukje wegvallen, waardoor de code van het DNA voor het vormen van eiwitten verandert. Als er een genverandering wordt gevonden in het DNA dan spreekt men van een mutatie.

Een mutatie kan duidelijk afwijkend zijn, in dat geval spreekt men van een pathogene of ziekteveroorzakende mutatie. Hierdoor kan er in de lichaamscel geen normaal eiwitproduct meer worden gevormd waardoor de celfunctie is verstoord. In families met erfelijke kanker ontstaat zo een verhoogde kans om kanker te krijgen. In dat geval kunnen familieleden desgewenst in aanmerking komen voor presymptomatisch DNA-onderzoek omdat de oorzakelijke mutatie bekend is, zij kunnen laten bepalen of zij drager zijn.

Maar er zijn ook mutaties in het DNA van de mens waarvan het effect onduidelijk is. Een bijproduct van het DNA-onderzoek is de detectie van een groot aantal in omvang beperkte DNA-varianten zoals bijvoorbeeld *missense mutaties* in het DNA. Bij een missense mutatie leidt de verandering in het DNA tot de verandering van één aminozuur in het resulterende eiwit. Deze aminozuurverandering kan geen enkel effect hebben voor de functie van het eiwit, maar kan het eiwit ook zo veranderen dat het niet meer goed werkt. Men spreekt bij een dergelijke mutatie met onduidelijk effect van een ‘*unclassified variant*’ of ‘*variant met onduidelijke klinische betekenis*’. Dit wordt vaak afgekort als UV of VUS. Deze varianten vormen een groot diagnostisch probleem binnen de klinische genetica.

Nu is voor vrouwen uit families waar veel borstkanker voorkomt het verminderen van onzekerheid een belangrijke overweging om een DNA-test te ondergaan. Maar in ongeveer 15% van de DNA-bepalingen van de bekende kankergenen is de uitslag moeilijk te interpreteren. In dat geval kan de DNA-variant de reden zijn voor een sterk verhoogd risico op kanker òf het is een variant die het risico op kanker niet verhoogt. De uitslag kan dus redelijk simpel worden samengevat: *Het is iets of het is niets*. Maar voor bijvoorbeeld een gezonde vrouw uit een familie met borstkanker is het echter niet zo simpel. Haar risico op borstkanker kan dan niet geschat worden op basis van DNA-onderzoek. De beslissing voor preventieve chirurgie wordt alleen gebaseerd op de familieanamnese en alle gezonde vrouwen uit de familie zullen regelmatig gescreend moeten worden op de mogelijke aanwezigheid van borst- en/of eierstokkanker. Daarnaast wordt voorspellend DNA-onderzoek naar dragerschap voor erfelijke kanker in principe alleen aangeboden als er een duidelijke uitspraak mogelijk is: drager of geen drager voor de erfelijke aanleg tot het krijgen van kanker. Bij een DNA-variant met onduidelijke betekenis is er geen duidelijke uitspraak mogelijk en wordt er aan gezonde personen in een familie bij voorkeur geen specifieke DNA-test aangeboden.

Verder onderzoek naar deze varianten is daarom belangrijk, maar wordt vaak beperkt doordat veel varianten zeldzaam zijn en klinisch onderzoek geen verder uitsluitsel kan geven over het kanker risico. In een aantal gevallen is het mogelijk om familieleden te benaderen voor deelname aan zogenaamd *co-segregatieonderzoek*, waarbij gekeken wordt of de variant samen met de ziekte overerft in de familie. Het één kan immers niet zonder het ander voorkomen, als de variant de oorzaak van de ziekte is. Samen met dr. Maaïke Vreeswijk van de afdeling Humane Genetica en Toxicogenetica en prof. Peter Devilee van de afdeling Humane Genetica en heb ik aan de basis gestaan van de researchlijn rond onduidelijke DNA-varianten in het BRCA1 en 2 gen. De datacollectie van de afdeling Klinische Genetica is hierbij het uitgangspunt. Niet alleen genetische

en statistische aspecten van DNA-varianten zijn de afgelopen jaren onderzocht. Ook is Joel Vos gepromoveerd op de psychologische aspecten rond de communicatie van DNA-varianten aan adviesvragers. Het ingewikkelde spanningsveld rond de communicatie werd door hem in detail bestudeerd. Enerzijds heeft een patiënt recht op zoveel mogelijk informatie, anderzijds kan er onrust ontstaan bij de patiënt en diens familieleden na de mededeling dat er bij het DNA-onderzoek een variant gevonden is met een onduidelijke betekenis. In het geval dat de DNA-variant-uitslag met de patiënt wordt besproken, wordt aanbevolen een dialoog met de patiënt aan te gaan over diens eigen interpretatie van de UV-uitslag, en die zo nodig bij te stellen, en de patiënt expliciet te helpen met communicatie naar familieleden.

De brede samenwerking in het LUMC tussen de afdelingen Klinische Genetica, Humane Genetica, Toxicogenetica, Pathologie, Medische Statistiek, Heelkunde, Gynaecologie en Klinische Oncologie heeft het mogelijk gemaakt om subsidies te ontvangen van o.a. NWO en de Nederlandse Kankerbestrijding KWF om het probleem van de onduidelijke varianten aan te pakken. Hierdoor is het mogelijk om in samenwerking met de andere klinische genetische centra in Nederland een statistisch model verder te ontwikkelen waarin zoveel mogelijk variabelen worden meegenomen, zoals co-segregatie en kenmerken van tumoren. Daarnaast kan door de afdeling toxicogenetica verder onderzoek verricht worden aan een functionele test voor varianten in het BRCA2 gen.

Het einddoel van ons onderzoek is om duidelijkheid te geven of een bepaalde variant in de bekende borstkankergenen BRCA1 en BRCA2 het kankerrisico verhoogt en om zo de bruikbaarheid van de huidige DNA testen te verhogen.¹⁷⁻¹⁹

DNA-varianten zijn ook de weg naar identificatie van nieuwe ziektegenen

De besproken onduidelijke DNA-mutaties in de bekende kankergenen als de BRCA genen zijn een lastig diagnostisch

probleem dat onzekerheid geeft. Maar variaties elders in het DNA kunnen ons ook op weg helpen in de zoektocht naar de identificatie van nieuwe ziektegenen. Het is geen makkelijke zoektocht. Bij een mens bestaat het DNA uit 6 miljard baseparen. Veel varianten zijn onschuldige mutaties. Het is een uitdaging om de DNA-varianten te identificeren die de weg kunnen wijzen naar nieuwe genen die een rol spelen bij het ontstaan van ziekten. *Genome wide association studies* (GWAS) kunnen daarbij behulpzaam zijn. Door gebruik te maken van zogenaamde SNPs (single nucleotide polymorfism) is het mogelijk vergelijkingen te maken tussen DNA van een groep patiënten met een bepaalde ziekte en een groep gezonde personen. Als nu een DNA-variant significant vaker voorkomt in de patiëntengroep in vergelijking met de groep gezonde personen, dan is dat een aanwijzing dat die betreffende DNA-variant een rol speelt bij het ontstaan van de ziekte.

De *Collaborative Oncological Gene-environment Study* (COGS) heeft van de GWAS techniek gebruik gemaakt. Hierbij werd DNA van 200.000 personen vergeleken. De helft, dus 100.000, was behandeld voor kanker, de andere helft was gezond. Deze study stond onderleiding van wetenschappers uit Cambridge en heeft maar liefst 13 research papers opgeleverd waarvan 5 in *Nature Genetics* van april dit jaar. Dankzij de uitstekende samenwerking in Nederland tussen de genetische centra en de coördineerde rol die het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam hierbij vervult voor de *HEBON* studie, is het mogelijk geworden ook vanuit Nederland een belangrijke bijdrage aan deze studie te leveren. Meer dan 70 nieuwe genetische markers werden geïdentificeerd die het risico op borst-, prostaat- of eierstokkanker kunnen verhogen. Niet alleen heeft het nieuwe interessante gebieden geïdentificeerd in het DNA die de weg kunnen gaan wijzen naar nieuwe kankergenen. Ook voor dragsters van een ziekteveroorzakende mutatie in het BRCA1 of BRCA2 gen heeft deze studie nieuwe inzichten gegeven. Door te kijken naar de invloed van andere genen die de risico's van een BRCA mutatie kunnen beïnvloeden, zogenaamde *modificerende*

genen, kan nu ook moleculair genetisch steeds duidelijker worden aangetoond dat er verschil is tussen families met een BRCA mutatie. In sommige families is het risico om kanker te krijgen veel hoger dan in andere families met dezelfde mutatie. COGS toonde aan dat sommige vrouwen uit deze families die draagster zijn een bijna 100% kans hebben om kanker te ontwikkelen terwijl andere vrouwen meer beschermende modifierende genen bij zich dragen. Bij deze laatste groep kan het risico op borstkanker zakken onder de 20%, ondanks het feit dat er een BRCA mutatie is. Vaak weerspiegelt zich dit ook in de familiegeschiedenis: het aantal aangedane vrouwen en de leeftijd waarop de kanker is gediagnosticeerd. De nieuwe informatie die COGS heeft opgeleverd geeft ons mogelijkheden om nu specifiekere testen te gaan ontwikkelen voor de diagnostiek om zo effectievere screeningsprogramma's te kunnen aanbieden en gerichtere adviezen te kunnen geven voor preventieve operaties.²⁰⁻²²

Uitkomsten van een dergelijke grote studie als COGS kunnen dus zeker ook van belang zijn voor de algemene bevolking. Screeningsprogramma's in het kader van het bevolkingsonderzoek voor borst- en prostaatkanker zijn onderhevig aan discussie. Levert een vroege diagnose nu echt ook een vermindering op van sterfte of leeft iemand langer met de diagnose kanker en maakt het voor de overleving uiteindelijk niets uit? Voor- en tegenstanders voeren hierover discussies in wetenschappelijke tijdschriften. Op basis van nieuw geïdentificeerde moleculaire markers is in theorie een verdere risicostatificatie mogelijk. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van mathematische modellen, dus hulp van medische statistiek en bioinformatica is onontbeerlijk.

Zo werd op basis van de COGS data een berekening gemaakt voor vrouwen die thans in aanmerking komen voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in het Verenigd Koninkrijk. Daar worden nu vrouwen uitgenodigd in de leeftijd van 47 tot 73 jaar. Gestratificeerd voor genetisch risico op basis van de COGS markers zou een groep vrouwen

geïdentificeerd kunnen worden tussen de 35 en 79 jaar met een vergelijkbaar risico, maar waarbij ook 24% minder gescreend hoeft te worden. Met andere woorden: door het toepassen van genetische risicofactoren zijn er mogelijkheden om screening gericht te gaan aanbieden, dus ook aan jongere en oudere vrouwen met een duidelijk verhoogd risico. Het voordeel van een dergelijke aanpak is dat de kans toeneemt om tumoren ook op een jongere leeftijd te detecteren en het aantal fout positieven te verminderen omdat vrouwen met een lager risico minder gescreend worden. Betere selectie leidt ook tot een hogere kosteneffectiviteit. Een dergelijke berekening kan ook gemaakt worden voor het identificeren van mannen met een verhoogd risico op prostaatkanker. *Kortom:* door het toepassen van genetica voor het identificeren van risicofactoren voor de algemene bevolking kan ook benadrukt worden dat genetica niet heel bijzonder hoeft te zijn. Het verschil met het meten van de bloeddruk en de body-mass-index is wederom niet zo groot. Genetische informatie is vaak minder speciaal dan menigenen denkt en kan breed worden toegepast.²² Daarbij moet de discussie verder gevoerd worden om erfelijke informatie actiever te gebruiken in het kader van bevolkingsonderzoeken voor borst- en darmkanker. De keuze om niet te willen weten dient gerespecteerd worden. Maar het niet-actief aanbieden van risico-analyse door verzamelen van familieanamnese en een aanvullende diagnostiek van darmtumoren op kenmerken van Lynch syndroom, zijn gemiste kansen voor preventie.²³

Ontwikkeling van de klinische genetica

De ontwikkelingen in de klinische genetica gaan nog steeds door, voordat ik daar verder op in ga, wil ik graag eerst kort de ontwikkeling van het medisch specialisme klinische genetica bespreken. Leiden heeft altijd een sterke traditie gehad op het gebied van genetica, die begon met iemand die internationaal ook gezien wordt als één van de grondleggers van het specialisme, namelijk Petrus Waardenburg. Hij ontving in 1954 een eredoctoraat van de Leidse universiteit. Aanvankelijk was de genetica sterk gericht op oogziekten en

syndroomherkenning. Klinische genetica heeft zich daarna via de kindergeneeskunde verder uitgebreid. Deze ontwikkeling werd nog versterkt toen in de zeventiger jaren de toepassing van prenatale diagnostiek bij zwangere vrouwen van belang werd en er met gynaecologen werd samengewerkt.²⁴

In de negentiger jaren werden een aantal genen geïdentificeerd die, wanneer ze uitgeschakeld zijn door een mutatie, leiden tot een zeer sterk verhoogde kans op kanker, met name borst- en eierstokkanker, darmkanker en melanoom. Dit leidde tot, zoals eerder genoemd, een grote stroom van aanvragen voor erfelijkheidsadvies. Van iets recentere datum is de sterke groei van het aantal adviesvragen op het gebied van erfelijke hartziekten. Ook bij vele andere medische problemen, zoals groeistoornissen, neurodegeneratieve aandoeningen, erfelijke vormen van bloedarmoede is nu zinvol laboratoriumonderzoek en erfelijkheidsadvies mogelijk.

10

De toepassingen van de klinische genetica strekken zich nu uit tot bijna alle takken van de geneeskunde. Klinische genetica past kennis over erfelijke en aangeboren aandoeningen toe in de zorg voor individuele patiënten en families. De specialist die het vak uitoefent wordt klinisch geneticus genoemd. Wat vaak weer tot een hoop verwarring aanleiding geeft: 'is die vrouw die iets met klinische genetica doet nu zelf een klinische genetica?', hoor je vaak vertwijfeld vragen. Zij is dus een klinisch geneticus!

Sinds 1987 is klinische genetica een erkend medisch specialisme. In 2011 werd het specialisme ook Europees erkend, waardoor het mogelijk is dat geregistreerde klinisch genetici in andere Europese landen gaan werken. Echter de verschillen zijn nog groot, zo heeft België geen eigen opleiding voor klinisch genetici. In Nederland is het specialisme sterk ontwikkeld, mede dankzij de bloeiende wetenschappelijke vereniging VKGN, thans onder het inspirerende voorzitterschap van prof. Nine Knoers. Het vak vormt een vitale schakel in multidisciplinaire samenwerkingsverbanden. Ook binnen de Klinische Genetica is inmiddels de integrale

kwaliteitszorg ontwikkeld door de commissie kwaliteit en hulp van de Orde van Medisch specialisten. Het geïntegreerde kwaliteitsbeleid bestaat uit kwaliteitsvisitaties, een basisset kwaliteitsindicatoren en zorginhoudelijke richtlijnen.²⁵

Nieuwe kennis toepassen

Nieuwe ontwikkelingen in de genetica maken een heroriëntatie van de werkwijze nodig. Een belangrijke nieuwe ontwikkeling is de *Next Generation Sequencing*. Hierdoor is het mogelijk om snel op grote schaal meerdere genen tegelijk te onderzoeken. Daarnaast is het al mogelijk om al het coderende DNA, de exomen, te analyseren. Zelfs het hele genoom analyseren is al enige tijd technisch mogelijk. De kosten hiervan zullen de komende tijd drastisch afnemen waardoor deze nieuwe technieken beschikbaar kunnen komen voor de diagnostiek. Dat zal een ingrijpende uitwerking hebben op de genetische diagnostiek en niet alleen de klinische genetica maar vele onderdelen van de geneeskunde gaan veranderen.^{26,27} Misschien zelfs op een vak als de microbiologie, waar genetische informatie immers ook de hoofdrol speelt.

Als we de recente kennis toepassen op families waar veel borstkanker is voorgekomen dan weten wij dat nu in ongeveer 30% van al deze families een genetische verklaring kan worden gevonden. Hierbij spelen genen met een hoog risico een rol, zoals BRCA1 en BRCA2, maar ook genen die een matig verhoogd risico kunnen geven en genen met geringe risicoverhoging die echter in verhouding weer veel voorkomen.²⁸⁻³⁰

Door middel van Next Generation Sequencing is het nu mogelijk om meerdere genen in één keer te testen. Het is voor de klinische genetica een nieuwe uitdaging om dat op een verantwoorde wijze te gaan doen. Alleen door de testen aan te bieden in studieverband met multidisciplinaire data-verzameling en analyse van stambomen, pathologiegegevens en functionele studies is het mogelijk om meer kennis over de nieuwe genen te verzamelen.

Hiervoor blijft een belangrijke rol voor de klinisch geneticus weggelegd als schakel tussen diagnostiek en research en degene die het overzicht houdt, waarbij ook aandacht is voor de medisch ethische en psychologische aspecten van de implementatie van genetische diagnostiek.

Mogelijkheden voor publiek-private-samenwerking

De ontwikkelingen in de genetica gaan snel. Een samenwerkingsvorm tussen een universitair medisch centrum en één of meer private ondernemingen kan daarbij uitkomst bieden. Zo is voor de ontwikkeling van het eerder genoemde COGS onderzoek nauw samengewerkt met Illumina, wat tot de eerder genoemde mooie resultaten geleid heeft. Zelfs in het voorwoord van de speciale COGS editie van Nature Genetics wordt deze firma vriendelijk bedankt voor de sponsoring van de iCOGS array en het ter beschikking stellen van een website waarop de artikelen vrij toegankelijk zijn.²¹ Ook in Nederland kunnen de excellente posities van de gezondheidszorg en biomedische bedrijfssector elkaar versterken en een samenwerking kan kwalitatief goede en snelle diagnostiek betaalbaar houden en daardoor toegankelijker maken. Hierbij dient te allen tijde het belang van de patiënt voorop staan.

Daarbij is het tweede uitgangspunt dat de academische taken van een afdeling gehandhaafd blijven. Naast de patiëntenzorg heeft een academische medische afdeling ook nog als kerntaken onderzoek, opleiding, onderwijs en bij- en nascholing. Deze kerntaken worden integraal uitgevoerd binnen de afdeling, met andere woorden, deze taken zijn operationeel en organisatorisch met elkaar verweven. Zo kan een opleiding tot een medisch specialist of tot een laboratoriumspecialist niet door een bedrijf worden uitgevoerd, het is niet bepaald winstgevend. Ook moet de mogelijkheid aanwezig blijven voor innovatief onderzoek dat nog niet direct winstgevend kan zijn. Samenwerking moet een meerwaarde hebben voor de patiënt, maar ook voor de academische missie van een instelling en het op winst gerichte bedrijf.

Korte samenvatting

Samenvattend is omgaan met erfelijke kanker vanuit de klinische genetica: *advies geven en keuzes laten*. Het herkennen van families met een erfelijke aanleg voor kanker is van belang in verband met de mogelijkheid van preventie. Echter, nog lang niet alle personen die daarvoor in aanmerking komen worden verwezen. Er is op dit moment dus een *onderbenutting* van de mogelijkheid om erfelijke informatie te gebruiken voor preventie van erfelijke vormen van kanker. Aan een aantal gesignaleerde knelpunten zal ik de komende jaren vanuit mijn leeropdracht verder werken. Ook een betere opbrengst van het DNA-onderzoek met de daarbij behorende klinische betekenis, het implementeren van kennis en het geven van erfelijkheidsvoorlichting zal onderdeel zijn van mijn leeropdracht: klinisch genetisch advies in de oncogenetica.

Dankwoord

Tot slot wil ik, aan het eind van deze oratie gekomen nog enige woorden van dank uitspreken. In de eerste plaats wil ik al degenen bedanken die aan de totstandkoming van de benoeming hebben bijgedragen, in het bijzonder het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, voor het door middel van deze benoeming in mij gestelde vertrouwen.

Mijn wetenschappelijke vorming begon in Amsterdam. Helaas kan vandaag mijn opleider prof. Nico Leschot niet aanwezig zijn in verband met gezondheidsredenen. Ik bewaar goede herinneringen aan de gezellige en open sfeer destijds in het AMC.

Na betrokken te zijn geweest bij het opzetten van de Polikliniek Familiaire Tumoren in het Antoni van Leeuwenziekenhuis, kon ik in 1996 mijn carrière voortzetten in Leiden. Hier heb ik de gelegenheid gehad mijn onderzoek op het gebied van erfelijke en familiale borst- en eierstokkanker verder voort te zetten wat resulteerde in een promotie in 2004 onder de inspirerende begeleiding van prof. Martijn Breuning, prof.

Hans van Houwelingen en mijn co-promotor dr. Truuske de Bock. Zij is inmiddels benoemd tot hoogleraar oncologische epidemiologie in Groningen.

Binnen het LUMC is er een goede multidisciplinaire samenwerking op het gebied van de erfelijke tumoren. In het bijzonder wil ik prof. Rob Tollenaar en dr. Katja Gaarenstroom bedanken voor jarenlange samenwerking in de zorg voor families met borst- en eierstokkanker.

Ook wil ik graag een woord van dank uitspreken aan de vele collega's in het land met wie ik samenwerk in de verschillende projecten waar ik bij betrokken ben. In het bijzonder leden van de Werkgroep Klinische Oncogenetica, leden van de Hebon, leden van de Commissie Kwaliteit van de VKGN en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

12 Daarnaast wil ik de Raad van Bestuur óók nog bedanken voor mijn recente benoeming tot afdelingshoofd van de afdeling Klinische genetica. Het is uiteraard geen eenvoudige taak om de wetenschappelijke opdracht te combineren met het managen van een complexe afdeling maar de uitdaging ga ik graag aan, ik ken ook gevallen waarin het wel lukt.

Martijn, 15 jaar hebben we intensief samengewerkt. Je hebt me veel ruimte gegeven om me te kunnen ontwikkelen. Ik ben je dankbaar voor je steun, ook nu in mijn nieuwe functie.

Je houdt van spannende uitdagingen, zo heb je voor vandaag samen met het Erfocentrum een plan uitgewerkt om met een bus van jullie symposium in Utrecht toch op tijd naar Leiden te komen. De aanwezigheid van jou en andere collega's geeft aan dat het gelukt is, dat is mooi!

Alle medewerkers van de afdeling Klinische Genetica wil ik bedanken voor de collegiale samenwerking.

Binnen de sectie Erfelijkheidsadviesing in het bijzonder

mijn collegae klinisch genetici. Daarnaast wil ik Hilda Verdel, hoofd secretariaat en Hanny van Diemen, genetisch consulent bedanken voor hun veelzijdige ondersteuning van de polikliniek.

Prof. Bert Bakker, stafleden en analisten van het LDGA, als afdelingshoofd ben ik voor jullie een bekende, maar toch ook iemand van de overkant. De nadere kennismaking dit jaar heeft mij inzicht gegeven in jullie enorme motivatie en expertise. Samen met jullie ga ik graag de uitdaging aan om met elkaar verder te bouwen aan de toekomst van de klinische genetica in Leiden.

Klinisch genetici in opleiding, laboratoriumspecialisten in opleiding en promovendi, dank voor jullie bereidheid om te leren door mee te werken.

Dames en heren studenten, gelukkig krijgt het onderwijs steeds meer aandacht binnen deze faculteit. Ik zal u proberen te boeien met de geheimen van de klinische genetica en dat zelfs doen als een gekwalificeerde docent.

Lieve mama, jou wil ik bedanken, samen met mijn helaas drie jaar geleden overleden vader, voor een opvoeding die het mogelijk maakte te worden wie ik ben.

Lieve Claudia en Leon, het is fantastisch om te zien hoe jullie je ontwikkelen en zo vastberaden je eigen weg kiezen.

Lieve Louis, de gezamenlijke weg van de Vrouwenkliniek in Amsterdam naar het Academieggebouw in Leiden heeft ons veel moois gebracht, ik dank je voor je steun.

Ik heb gezegd.

Literatuurlijst

- 1 Erfelijke tumoren, richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Stichting Opsporing Erfelijke tumoren en Vereniging Erfelijke Tumoren, Werkgroep Klinische Oncogenetica, 2010. <http://www.stoet.nl/uploads/richtlijnenboekje.pdf>
- 2 Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654-63.
- 3 Pal T, Akbari MR, Sun P et al. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2012 Nov 6; 107(10): 1783-90.
- 4 Walsh T, Casadei S, Lee MK et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 18032-7.
- 5 Lanceley A, Eagle Z, Ogden G et al. Family history and women with ovarian cancer: is it asked and does it matter? An observational study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22: 254-9.
- 6 Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. . Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005; 352: 1851-60.
- 7 Vasen HF, Möslein G, Alonso A et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer*. 2010; 9: 109-15.
- 8 Van Riel E, Van Dulmen S, Ausems MG. Who is being referred to cancer genetic counseling? Characteristics of counselees and their referral. *J Community Genet*. 2012; 3: 265-74.
- 9 Evans DG, Susnerwala I, Dawson J et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*. 2010; 47: 710-1.
- 10 Banks KC, Moline JJ, Marvin ML et al. 10 rare tumors that warrant a genetics referral. *Fam Cancer*. 2013; 12: 1-18. De tumoren waar het om gaat zijn: bijnierschorscarcinoom, carcinoïd tumor, diffuus maagcarcinoom, tubacarcinoom/primair peritoneaal carcinoom, leiomyosarcoom, medullair schildkliercarcinoom, paraganglioom/pheochromocytoom, niercelkanker met specifieke pathologie, talgkliercarcinoom en sommige gonadale tumoren.
- 11 Bunnik E. Erfelijk risico goed te verzekeren. *Medisch Contact* 2012; 67: 2728-30.
- 12 Henneman L, Van Hoyweghen I. Moving beyond public fear of genetic discrimination. *Health and ageing newsletter* no. 28, April 2013
- 13 Allain DC, Friedman S, Senter L. Consumer awareness and attitudes about insurance discrimination post enactment of the Genetic Information Nondiscrimination Act *Fam Cancer*. 2012; 11: 637-44.
- 14 Albada A, Van Dulmen S, Ausems MG et al. A pre-visit website with question prompt sheet for counselees facilitates communication in the first consultation for breast cancer genetic counseling: findings from a randomized controlled trial. *Genet Med*. 2012; 14: 535-42.
- 15 Jolie A. The New York Times, 14 mei 2013. Nederlandse vertaling in *NRC Handelsblad* 14 mei 2013, pag. 15.
- 16 Westerhof N. Dansen op een zijden draad. *Keff en Dessing Publishing* i.s.m. Uitgeverij Prometheus, Amsterdam, 2013. ISBN: 9789044623086.
- 17 Mohammadi L, Vreeswijk MP, Oldenburg R et al. A simple method for co-segregation analysis to evaluate the pathogenicity of unclassified variants; BRCA1 and BRCA2 as an example. *BMC Cancer*. 2009 Jun 29; 9: 211.
- 18 Moghadasi S, Hofland N, Wouts JN et al. Variants of uncertain significance in BRCA1 and BRCA2 assessment of in silico analysis and a proposal for communication in genetic counselling. *J Med Genet*. 2013; 50: 74-9.
- 19 Vos J, Otten W, Van Asperen C et al. The counselees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology*. 2008; 17: 822-30.

- 20 The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491: 56-65.
- 21 Bahcall OG. iCOGS collection provides a collaborative model. *Nature Genetics* 2013; 45: 343.
- 22 Burton H, Chowdhury S, Dent T et al. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. *Nat Genet.* 2013; 45: 349-51.
- 23 Dekker N, Van Rossum LG, Van Vugt-van Pinxteren M et al. Adding familial risk assessment to faecal occult blood test can increase the effectiveness of population-based colorectal cancer screening. *Eur J Cancer.* 2011 Jul; 47(10): 1571-7.
- 24 Harper PS. A short history of medical genetics. Oxford University Press 2008. ISBN 9780195187502.
- 25 Informatie over richtlijnen en de indicatorenset van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) is te vinden op www.kwaliteitskoepel.nl.
- 26 Weischenfeldt J, Symmons O, Spitz F et al. Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat Rev Genet.* 2013; 14: 125-38.
- 27 Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013; 14: 415-26.
- 28 Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002; 31: 33-6.
- 29 Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012; 82: 105-14.
- 30 Domchek SM, Bradbury A, Garber JE et al. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1267-70.

PROF.DR. C.J. (CHRISTI) VAN ASPEREN



- 1987 Artsexamen, Universiteit van Amsterdam
- 1987-1991 Arts-assistent in opleiding tot klinisch geneticus, AMC Amsterdam.
- 1991-1996 Stafmedewerker Klinische Genetica, AMC
- 1995 Detachering vanuit AMC naar Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (AvL/NKI) ten behoeve van de inrichting van een Polikliniek Familiaire Tumoren.
- 1996-heden Stafmedewerker Klinisch Genetisch Centrum Leiden (KGCL) van Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).
- 2001-heden Aanstelling als hoofd van Sectie Erfelijkheidswaardering, afd. Klinische Genetica
- 2004 Promotie op proefschrift: Risk estimation in familial breast cancer. Promotores: prof.dr. M.H.Breuning en prof.dr. J.C. van Houwelingen, co-promotor: dr. G.H. de Bock
- Juli 2012 Benoemd tot hoogleraar aan de Universiteit Leiden bij de Faculteit der Geneeskunde, onderdeel van het LUMC, om werkzaam te zijn op het vakgebied Klinische Genetica, in het bijzonder klinisch genetisch advies in de oncogenetica
- Januari 2013 Benoemd tot Afdelingshoofd Klinische Genetica in het LUMC

Bestuurlijke functies

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

- Voorzitter Commissie Kwaliteit, 2010 - heden
- Vice-voorzitter VKGN, 2011 - heden

Het herkennen van families met een erfelijke aanleg voor kanker is van belang in verband met de mogelijkheid van preventie. Als een dergelijke aanleg blijkt te bestaan, kan men door regelmatig onderzoek van patiënt en familieleden tumoren in een vroeg stadium ontdekken, wat gunstig is voor de prognose. Ook bestaat soms de optie om al een operatie uit te voeren uit voorzorg, voordat er kwaadaardige afwijkingen zijn ontstaan. Naast de mogelijkheid van preventie is herkenning óók van belang omdat de behandeling van erfelijke vormen van kanker soms kan afwijken van die van niet-erfelijke vormen.

Echter, nog lang niet alle personen die daarvoor in aanmerking komen worden verwezen. Er is op dit moment dus een onderbenutting van de mogelijkheid om erfelijke informatie te gebruiken voor preventie van erfelijke vormen van kanker. Aan een aantal gesignaleerde knelpunten zal ik de komende jaren vanuit mijn leeropdracht verder werken. Ook een betere opbrengst van het DNA-onderzoek met de daarbij behorende klinische betekenis, het implementeren van resultaten van wetenschappelijk onderzoek en het geven van erfelijkheidsvoorlichting zullen onderdeel zijn van mijn leeropdracht: het klinisch genetisch advies in de oncogenetica.



Universiteit
Leiden