

Prof.dr. H.F.A. Vasen

Erfelijke kanker

De lange weg naar preventie op maat



Universiteit Leiden

Erfelijke kanker. De lange weg naar preventie op maat.

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H.F.A. Vasen

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van
de Preventie bij Erfelijke Tumoren
aan de Universiteit Leiden
vanwege Stichting Opsporing Erfelijk Tumoren
op vrijdag 12 november 2010.



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het college van bestuur van de Universiteit Leiden, Mijnheer de decaan van de faculteit Geneeskunde, Leden van de raad van het bestuur van het LUMC, Leden van het bestuur van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leden van het bestuur van het Integraal Kankercentrum West, Leden van het curatorium, Dames en Heren studenten, Waarde toehoorders,

Inleiding

Volgens recent onderzoek faalt het huidige preventieve gezondheidsbeleid in Nederland.¹ De levensverwachting in Nederland, momenteel circa 80 jaar, is maar middelmatig in vergelijking met andere Europese landen. Na in het verleden enkele malen de ranglijst voor wat betreft de levensverwachting te hebben aangevoerd, neemt Nederland binnen Europa nu slechts de negende plaats in.

Honderdvijftig jaar geleden was de levensverwachting in de Westerse landen slechts 40 jaar, vooral als gevolg van het hoge percentage sterfte onder zuigelingen en kinderen. Niet de briljante medische uitvindingen rond 1900 maar betere voeding en sanitaire maatregelen op het terrein van riolering en drinkwater deden de levensverwachting enorm toenemen.

In 1950 was de levensverwachting gestegen tot 70 jaar. Hart- en vaatziekten en daarnaast kanker werden nu de belangrijkste doodsoorzaken. Deze aandoeningen werden daarom de speerpunten van preventie. Halverwege de 20e eeuw werd voor het eerst het verband gelegd tussen roken en longkanker. Vooral in de Verenigde Staten werden in de daaropvolgende jaren grootscheepse antirookcampagnes georganiseerd. In de laatste decennia van de vorige eeuw werd bevolkingsonderzoek op borst- en darmkanker in vele Westerse landen ingevoerd. Het besef dat er *erfelijke* vormen van kanker bestaan en dat preventie van *erfelijke* kanker mogelijk is, is relatief nieuw. Ongeveer 20 jaar geleden verschenen de eerste studies over screening op erfelijke kanker. Erfelijke vormen van kanker kunnen worden ingedeeld in twee categorieën. Zo zijn er de complexe vormen van erfelijke kanker, zoals bijvoorbeeld fami-

liaire adenomateuze polyposis en het zgn. MEN-2 syndroom. Naast deze groep vrij zeldzame vormen van erfelijke kanker is ook een deel van veelvoorkomende soorten kanker erfelijk. Dit geldt voor o.a. borstkanker, dikkedarmkanker en prostaatkanker. Het type overerving van de meeste erfelijke vormen van kanker is dominant, dat betekent dat circa de helft van de familieleden in opeenvolgende generaties kanker ontwikkelt.

Waarom is preventie van erfelijke kanker belangrijk? Op de eerste plaats komt erfelijke kanker veel voor. De kans dat een van ons te maken krijgt met kanker is ongeveer 40%. Bij ongeveer 5-10% van de meeste vormen van kanker spelen erfelijke factoren een rol. Op de tweede plaats is het risico op kanker in erfelijk belaste families heel hoog, variërend van 40-80%. Tenslotte is de gemiddelde leeftijd waarop erfelijke kanker wordt vastgesteld meestal 20 jaar lager dan de leeftijd van diagnose van niet-erfelijke kanker. Zo manifesteert erfelijke darmkanker zich gemiddeld al op 45-jarige leeftijd. Door preventie kan het overlijden van veel erfelijk belaste personen worden voorkomen. Vandaag zal ik ingaan op drie belangrijke vragen rond de preventie van erfelijke kanker.

Op de eerste plaats, hoe hoog zijn de risico's op ontwikkeling van kanker in belaste families, welke factoren kunnen het risico beïnvloeden en kunnen we deze risicofactoren vermijden? Op de tweede plaats, welke maatregelen kunnen we bij belaste families nemen ter preventie van kanker en hoe effectief zijn deze maatregelen?

Tenslotte als preventie effectief is, dan is het van groot belang erfelijk belaste families op te sporen; de derde vraag is dan ook: welke opsporingsmethoden staan ons hierbij ter beschikking?

Geschiedenis van het onderzoek naar erfelijke kanker

Allereerst wil ik een kort overzicht geven van de geschiedenis van het onderzoek naar erfelijke kanker. Ongeveer 150 jaar geleden verschenen de eerste publicaties over families met erfelijke kanker in de medische literatuur. Zo werd in 1866 door de Franse chirurg Broca een familie met erfelijke *borstkanker* beschreven.² Bijna honderd jaar geleden, publiceerde de Amerikaanse patholoog Warthin de eerste familie met erfelijke

darmkanker.³ Helaas ging de beschrijving van deze families aan de meeste artsen voorbij. In Nederland ontstond pas in de 70- en 80-er jaren van de vorige eeuw belangstelling voor erfelijke kanker. Artsen als de hooggeleerden Lips en Van Slooten en de zeergeleerden Den Hartog Jager en Griffioen waren toen vooral geïnteresseerd in de bovengenoemde complexe ziektebeelden, het MEN-2 syndroom en polyposis. Zij waren met elkaar van mening dat de zorg voor families met deze aandoeningen onvoldoende was in Nederland. Bij personen met de aanleg voor deze ziekten is levenslang periodiek onderzoek nodig om de ziekte in een vroeg stadium vast te kunnen stellen. In de praktijk bleek echter dat een individuele arts de zorg voor deze belaste families niet kon waarborgen. De continuïteit van de zorg werd vaak verbroken door pensionering, verandering van baan of ziekte van de arts.⁴

4

In 1984, besloten zij daarom een landelijke registratie van erfelijke kanker op te richten. Deze registratie werd de volgende jaren opgezet door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren - kortweg: de STOET - met financiële steun van de Ziekenfondsraad en later het ministerie van VWS. De doelstellingen van de registratie waren het bevorderen van opsporen van erfelijk belaste families, het aansporen om deel te nemen aan preventieve screeningsprogramma's en het zorg dragen voor de continuïteit van het levenslange onderzoek.

In korte tijd werden door de Stichting - met de hulp van vele artsen - alle in Nederland bekende families met polyposis en het MEN-2 syndroom in kaart gebracht en in de registratie opgenomen. Kort na de oprichting ontstond ook belangstelling voor uitbreiden van de registratie met andere erfelijke vormen van kanker, zoals erfelijke borst- en darmkanker.

In tegenstelling tot de complexe erfelijke vormen van kanker, is het lange tijd onzeker geweest of een erfelijke vorm van darm- en borstkanker wel bestond. De meeste dokters dachten in de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw dat het ontwikkelen van dezelfde kanker bij verschillende personen in één familie op toeval berustte. Kanker komt immers heel vaak voor, dus dat was voor deze artsen een voldoende verklaring.

De patiënten zelf vermoedden vaak een erfelijke aanleg maar artsen hadden nauwelijks of geen belangstelling voor het familiale aspect van het frequent optreden van ziekten binnen een familie. Een uitzondering hierop vormde Henry Lynch.

Deze Amerikaanse onderzoeker had een bijzondere carrière.⁵ Hij groeide op in een arme wijk in New York en verliet voortijdig op 14-jarige leeftijd de middelbare school. In 1942 sloot hij zich als 16-jarige aan bij de Amerikaanse marine en was hij betrokken bij de bevrijding van de Filippijnen. Na de oorlog had hij een korte carrière als professioneel bokser. Vervolgens studeerde hij klinische psychologie en geneeskunde. In 1960 studeerde hij af als arts en specialiseerde hij zich in de medische oncologie. Al snel trokken families belast met erfelijke kanker zijn speciale aandacht. In 1967 publiceerde hij twee grote families met erfelijke darmkanker en daarna volgden enkele honderden publicaties over uiteenlopende vormen van erfelijke kanker. Vele jaren trok hij als een soort circusartiest van congres tot congres om zijn bijzondere families te presenteren. Maar helaas bleek hij niet in staat om zijn collega-medici te overtuigen van het belang van erfelijke kanker. Zelfs een door het Amerikaanse National Institute of Health ingestelde commissie stelde zijn bevindingen ter discussie. Alleen zijn uitzonderlijke doorzettingsvermogen zorgde ervoor dat hij aandacht bleef vragen voor het fenomeen van erfelijke kanker.

In 1989, tijdens een wetenschappelijke vergadering in Jerusalem, had ik het voorrecht om Henry Lynch en andere in erfelijke kanker geïnteresseerde onderzoekers te ontmoeten. Tijdens een *breakfastmeeting* werd besloten om een internationale bijeenkomst te organiseren met als doel samenwerking op het gebied van erfelijke darmkanker te bevorderen. In 1990 heb ik samen met de hooggeleerde Meera Khan deze bijeenkomst in Amsterdam georganiseerd. Tijdens de vergadering werden belangrijke besluiten genomen over de naamgeving van de aandoening, het screeningsprotocol en de diagnostische criteria.⁶ Het doel van deze criteria, later 'de Amsterdam criteria' genoemd, was om families te kunnen opsporen voor wetenschappelijk onderzoek. Na deze bijeenkomst begon wereldwijd

de speurtocht naar het onderliggende genetische defect en met succes werden enkele jaren later de genetische fouten in het DNA verantwoordelijk voor erfelijke darmkanker opgespoord. Het bleek te gaan om een defect in zgn. *mismatch repair*-genen, dat zijn genen die fouten herstellen in het DNA, fouten die soms ontstaan tijdens de celdeling.

In dezelfde periode werden ook de genen gevonden die gerelateerd kunnen worden aan andere erfelijke aandoeningen, zoals bijvoorbeeld de BRCA-1 en -2 genen die verantwoordelijk zijn voor erfelijke borstkanker en het APC-gen dat familiale polyposis veroorzaakt. Het was een gouden periode voor alle personen die zich met dit onderwerp bezighielden. De belangrijkste gevolgen voor de praktijk waren dat nu met zekerheid de diagnose erfelijke kanker kon worden gesteld en dat het levenslange belastende screeningsonderzoek kon worden beperkt tot de dragers van de gendefecten. Inmiddels weten we dat erfelijke darm- en borstkanker tot de meest frequent voorkomende erfelijke ziekten behoren. Na ontdekking van de gendefecten kreeg Henry Lynch eindelijk alle zeer verdiende lof; hij ontving talloze prijzen, en ... de ziekte, erfelijke darmkanker waar hij zich al die jaren mee bezig had gehouden, kreeg zijn naam: het Lynch syndroom.

Risico's en risicofactoren

Na deze historische schets wil ik nu ingaan op de eerste vraag: *wat zijn de risico's op ontwikkeling van kanker, welke factoren kunnen deze risico's beïnvloeden en kunnen we deze risicofactoren vermijden?*

Na ontdekking van de gendefecten, begon wereldwijd onderzoek naar de gevolgen ervan. Kennis van het risico op kanker is belangrijk voor de beslissing over het toe te passen screeningsbeleid en eventuele preventieve chirurgische behandeling. Voor het Lynch syndroom werden zeer hoge risico's op darmkanker gerapporteerd, gemiddeld 50%. Een interessante observatie was dat er grote verschillen in risico op darmkanker bleken te zijn bij dragers van een gendefect binnen dezelfde familie. Sommige personen ontwikkelden kanker op jonge

leeftijd, anderen op heel hoge leeftijd en weer anderen kregen helemaal geen kanker. Een mogelijke verklaring is dat de verschillen veroorzaakt worden door invloeden van andere genen of invloeden van leefgewoonte en voeding.

Op mijn spreekuur verscheen vorig jaar een 40-jarige tweeling, wegens recent in de familie vastgesteld Lynch syndroom. Het betrof een eeneiige tweeling. Het bijzondere van de tweeling was, dat zij een sterke symbiotische relatie hadden. Dat had in de praktijk tot gevolg dat zij een groot deel van de tijd samen doorbrachten. Zij woonden nog bij hun vader, aten hetzelfde voedsel, gingen samen op vakantie, zij kwamen zelfs op dezelfde dag voor de colonoscopie. Omdat de genetische achtergrond en de omgevingsfactoren bij de tweeling nagenoeg gelijk waren, zou je bij screening dezelfde bevindingen verwachten. En inderdaad: beide personen hadden darmkanker in een vroeg stadium.

Deze observatie bij deze tweeling steunt de hypothese dat leefstijl en omgevingsfactoren naast de genetisch factoren het kankerrisico beïnvloeden.

In 1981 verscheen het beroemde rapport van de Britse epidemiologen Doll en Peto over "De oorzaken van kanker: schattingen van vermijdbare kankerrisico's".⁷ Hun belangrijkste conclusie was dat 80% van de kankersterfte in de algemene bevolking te wijten was aan uitwendige, vermijdbare factoren. Veruit de belangrijkste bijdrage aan de ontwikkeling van kanker werd geleverd door roken en verkeerde voeding. Een interessante vraag is of deze factoren ook het kankerrisico bij Lynch syndroom en de andere erfelijke kankersyndromen beïnvloeden.

Om deze vraag te beantwoorden wordt sinds meer dan 10 jaar onderzoek verricht in Lynch syndroom families door de hooggeleerde Kampman van de Universiteit van Wageningen in samenwerking met de zeergeleerde Nagengast van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen en de landelijke registratie (de STOET). De resultaten laten zien dat roken de kans op poliepvorming verhoogt en het eten van fruit de kans daarop

vermindert. Uit recent onderzoek blijkt dat ook overgewicht een belangrijke risicofactor is voor ontwikkeling van darmkanker bij mannen.⁸

Naast de bekende gendefecten en omgevingsfactoren zoals voeding kunnen ook andere genetische factoren het risico op kanker beïnvloeden. In het menselijk DNA zitten honderdduizenden kleine variaties, die in de meeste gevallen geen betekenis hebben. Bij deze variaties, die SNPs worden genoemd, is slechts één letter in de DNA-code veranderd. Het is sinds enige jaren mogelijk om SNPs op te sporen die betrokken zijn bij het ontstaan van allerlei ziekten. Dit gebeurt door te zoeken naar SNPs die bij zieke mensen vaker voorkomen dan bij gezonde. Hoe deze veranderingen in het DNA precies de ontwikkeling op kanker beïnvloeden, is nog onbekend. Een afzonderlijke variant vergroot vaak in beperkte mate het risico op de aandoening, maar opgeteld zijn verschillende varianten geassocieerd met een aanzienlijk verhoogd risico. In de afgelopen 5-10 jaar zijn vele SNPs ontdekt die geassocieerd zijn met het risico op kanker. Met behulp van dit onderzoek kan men in de algemene bevolking maar ook bijvoorbeeld binnen families belast met erfelijke darm- of borstkanker groepen onderscheiden met een verhoogd risico.^{9,10}

Wat is nu het belang van het onderzoek naar factoren die het risico op kanker beïnvloeden? Op basis van de resultaten van het onderzoek naar de invloed van voeding en leefstijl kunnen we familieleden adviseren over goede voeding en gezonde leefgewoonten. Op de tweede plaats, als we weten dat personen in erfelijk belaste families een extra verhoogd risico lopen op kanker, dan kunnen we adviseren om intensiever te screenen. Bij families met erfelijke borstkanker kan de hoogte van het risico berekend op basis van SNPs in de toekomst de doorslag geven bij de behandeling. Patiënten met een BRCA-1 en -2 mutatie staan voor de zeer moeilijke keuze tussen een ingrijpende preventieve operatieve verwijdering van de borsten of regelmatige screening. Wanneer met behulp van SNPs onderscheid gemaakt kan worden tussen personen met een laag dan

wel een hoog risico kan deze kennis helpen bij het nemen van deze moeilijke beslissing.

Samengevat zijn de risico's op ontwikkeling van kanker in erfelijk belaste families heel hoog maar blijken de risico's te worden beïnvloed door omgevingsfactoren zoals voeding en genetische factoren. Deze kennis kunnen we in de toekomst gebruiken om adviezen op maat te geven.

Maatregelen ter preventie van kanker

De tweede vraag die ik wil beantwoorden is: *welke maatregelen kunnen we nemen ter preventie van kanker?* Wanneer bij een persoon door genetisch onderzoek wordt vastgesteld dat hij een verhoogd risico heeft op kanker kan dat tot grote vrees aanleiding geven. Daarom is het belangrijk om betrouwbare screeningsmethoden te ontwikkelen die vroege stadia van kanker of het liefst voorstadia van kanker ontdekken.

In de jaren 60 van de vorige eeuw werden door de World Health Organization criteria opgesteld die werden gebruikt voor de selectie van aandoeningen voor screening op grote schaal, dat wil zeggen van de algemene bevolking.¹¹ In het kort komen deze criteria neer op het volgende: het risico op de ziekte in de te screenen groep moet voldoende hoog zijn; er moet een eenvoudige niet belastende, gevoelige en specifieke test zijn waarmee de tumor (of het voorstadium) kan worden vastgesteld; er moet een effectieve behandeling voorhanden zijn; en tenslotte, het screeningsprogramma moet leiden tot vermindering van de sterfte

In mijn promotieonderzoek van de eind 80-er jaren, heb ik als eerste kritisch onderzocht of bij screening op verschillende vormen van erfelijke kanker aan deze WHO-criteria werd voldaan.¹² De meeste onderzochte erfelijke tumorsyndromen bleken ruimschoots te voldoen aan de criteria. Regelmatige darmscreening bij polyposis en het Lynch syndroom voorkomt vroegtijdig overlijden in vrijwel alle gevallen. Toch is er een aantal vormen van erfelijke kanker, waarbij het onzeker is of aan de criteria wordt voldaan.

Bij een erfelijke aandoening zoals het Li Fraumenie syndroom is vroege opsporing veel moeilijker. Leden van families met dit syndroom hebben een sterk verhoogde kans op ontwikkeling van verschillende tumoren zoals hersentumoren, bottumoren, leukemie en borstkanker. Door de verscheidenheid aan tumoren en ook de aard van de tumoren is het moeilijk een effectief screeningsprogramma te ontwikkelen.

Eveneens problematisch is de screening van pancreascarcinoom, dat is kanker van de alvleesklier. Pancreascarcinoom wordt jaarlijks in Nederland bij circa 1800 personen vastgesteld; deze vorm van kanker staat bekend als zeer agressief. De gemiddelde overleving na diagnose bedraagt slechts 6 maanden. De kans om deze tumor te ontwikkelen bedraagt voor de algemene bevolking circa 1%. Er zijn echter risicogroepen, zoals families waarin pancreascarcinoom familiair voorkomt. Daarnaast zijn er personen die drager zijn van een specifiek gendefect dat geassocieerd is met een verhoogd risico. Het risico voor deze personen om pancreascarcinoom te ontwikkelen varieert van 5% tot meer dan 50%. Het zou een enorme uitdaging zijn om voor deze risicogroepen een screeningsprogramma te ontwikkelen waarmee de tumoren in een vroeg stadium kunnen worden ontdekt en behandeld. Tien jaar geleden ben ik in Leiden, samen met de zeergeleerden De Vos tot Nederveen Cappel, Wasser en Bonsing en mevrouw Van Mil, begonnen met onderzoek naar de waarde van screening op pancreascarcinoom. Omdat deze studie vrij uniek is in de wereld zal ik iets dieper ingaan op de eerste resultaten.¹³

In de omgeving van Leiden zijn veel personen met een zgn. p16 gendefect. Dit is een belangrijk gen dat de groei en deling van cellen controleert. Draggers van een dergelijk defect hebben (naast een sterk verhoogd risico op melanoom) een kans van bijna 20% om pancreascarcinoom te ontwikkelen. Uit stamboomonderzoek is gebleken dat in 1735 een zekere Pieter Corneliszoon uit Noord Holland, waarschijnlijk drager van dit gendefect, trouwde met een zekere Marietje Jansdochter uit Katwijk en zich vervolgens in deze plaats vestigde. In de volgende 300 jaar is de erfelijke aanleg doorgegeven van generatie op generatie. Omdat de meeste inwo-

ners geboren in Katwijk het dorp nimmer verlaten, zijn er veel nakomelingen in dit dorp en omgeving met hetzelfde gendefect. Ongeveer 80 personen met een p16 gendefect namen deel aan onze studie. Als screeningsmethode hadden we gekozen voor een jaarlijkse MRI van de pancreas. In de afgelopen 10 jaar werd bij 7 personen een pancreascarcinoom vastgesteld. 5 personen werden geopereerd. Bij 3 kon de tumor in zijn geheel worden verwijderd. Twee van de 3 personen laten nu meer dan anderhalf jaar na de operatie geen tekenen van tumorgroei zien en lijken te zijn genezen. Alhoewel dit een kleinschalig onderzoek is, kunnen de resultaten beschouwd worden als de eerste succesvolle stap in de strijd tegen deze meestal fatale tumor. In tegenstelling tot recente berichten in de krant, dat pancreascarcinoom een langzaam groeiende tumor zou zijn, vonden wij juist aanwijzingen voor een hoge groeisnelheid. De volgende stap is het programma zo te verbeteren dat bij iedereen sterfte als gevolg van pancreascarcinoom kan worden voorkomen.

7

Samenvattend kan gesteld worden dat veel screeningsprogramma's op erfelijke kanker effectief zijn. Vooral wat betreft de complexe vormen van erfelijke kanker, is de waarde echter nog onbekend en is nog veel onderzoek nodig.

Opsporing van erfelijk belaste families

Uit het voorafgaande blijkt dat preventie bij veel erfelijke tumoren zeer effectief is. Identificatie van erfelijk belaste families - als eerste stap - is dus erg belangrijk. De derde en laatste vraag die ik wil beantwoorden is: hoe kunnen wij de families opsporen? Grosso modo zijn er twee wegen om de families op te sporen en wel via contacten van patiënten met de arts ofwel via de algemene bevolking.

Allereerst wil ik de mogelijkheid van opsporing via de arts bespreken. Het belangrijkste handvat voor de arts is het afnemen van een nauwkeurige familie anamnese bij alle voorkomende patiëntencontacten. Dat betekent dat de arts - in elk geval bij de diagnose van kanker - rekening moet houden met erfelijke vormen daarvan en dus moet vragen naar het voorkomen van kanker in de familie. Helaas blijkt in de praktijk dat artsen daar

weinig aandacht aan geven.¹⁴ Door een bladzijde voor gegevens met betrekking tot de *familieanamnese* in het elektronisch patiëntendossier op te nemen en hier verplicht in te vullen velden van te maken, kan dit probleem eenvoudig en voorgoed worden opgelost.

Een andere wijze om erfelijke vormen van kanker op te sporen, doet zich bijvoorbeeld voor bij erfelijke darmkanker. Erfelijke darmkanker is de enige kankersoort die via onderzoek naar genetische kenmerken in de tumor te traceren is. Erfelijke darmkanker wordt zoals eerder genoemd veroorzaakt door een defect in een gen dat fouten in het DNA herstelt die optreden tijdens de celdeling; als gevolg van wegvallen van deze functie ontstaat in de tumor een opeenstapeling van foutjes in het DNA. Deze bijzondere afwijkingen, MSI genoemd, kunnen door DNA-onderzoek van de tumor (MSI-test) worden opgespoord. In Nederland zijn richtlijnen ontwikkeld die aangeven in welke specifieke gevallen zo'n test moet worden uitgevoerd. Steeds meer onderzoekers adviseren echter om bij alle nieuwe gevallen van darmkanker MSI-onderzoek te verrichten.¹⁵

Wanneer bij een persoon een mutatie geassocieerd met erfelijke kanker is ontdekt, is het belangrijk om de overige familieleden op de hoogte te stellen van de mogelijkheid en bedoeling van genetisch onderzoek. De meeste poliklinieken erfelijke tumoren hanteren de methode om de familie via de adviesvrager met een brief hiervan op de hoogte te stellen. Ervaring laat echter zien dat met deze methode de informatie slechts een deel van de familie bereikt.

In 1995 werd ik door Henry Lynch uitgenodigd om hem bij te staan bij de voorlichting aan een grote familie van Navajo indianen.¹⁶ Als kenner van de meeste boeken van Karl May leek me dit een spannend avontuur. Kort tevoren was het gendefect verantwoordelijk voor erfelijke darmkanker in de familie opgespoord. Met een team van genetic counsellors reisden we naar het reservaat in de buurt van de Grand Canyon. Tijdens deze reis maakte ik kennis met de methode die Henry Lynch sinds vele jaren hanteerde om families voor te lichten, namelijk de Family

Information Service. In groepen van 10-15 personen werden de familieleden groepsgewijs geïnformeerd over aard van de erfelijke aandoening, de wijze van overerving, de mogelijkheden van preventief onderzoek en de voor- en nadelen van DNA-onderzoek. Vervolgens werden alle familieleden nog eens individueel voorgelicht. Overigens bleek uit deze gesprekken dat de oudere indianen van mening waren dat niet het gendefect maar een vloek in de familie verantwoordelijk was voor het voorkomen van kanker in hun familie. Niettemin stemde een meerderheid van de indianen in met genetisch onderzoek.

Evaluatie van deze combinatie van individuele en groepsgewijze manier van voorlichten liet zien dat vele familieleden bereikt en adequaat geïnformeerd worden en dat het de deelname aan genetisch onderzoek en preventieve programma's verbetert.¹⁷

Samengevat staat bij de huidige voorlichting van de families in Nederland een individuele benadering voorop. Om deelname aan preventief onderzoek te verbeteren zou voorlichting in familieverband overwogen moeten worden.

Een tweede manier om erfelijk belaste families op het spoor te komen is via de algemene bevolking. Op de eerste plaats is het belangrijk om de bevolking *bewust* te maken van het bestaan van erfelijke kanker en van de mogelijkheid van vroege opsporing in deze gevallen. Voor wat betreft erfelijke borstkanker lijkt deze kennis in voldoende mate aanwezig, ongetwijfeld een gevolg van de grote aandacht in de media voor dit onderwerp. Voor de andere erfelijke vormen van kanker zoals erfelijke darmkanker is echter veel minder aandacht geweest en lijkt de kennis onvoldoende.

Recent is door de Nederlandse regering het besluit genomen om landelijke screening op darmkanker in te voeren bij personen ouder dan 55 jaar door middel van onderzoek van de ontlasting op bloed, de zgn. immuno Faecale Occult Bloedtest of iFOBT. Jaarlijks overlijden ongeveer 5000 personen aan de gevolgen van dikkedarmkanker. Geschat wordt dat met landelijke screening jaarlijks het overlijden van circa 1400 personen kan worden voorkomen. Het ligt voor de hand om bij aanbieden

van deze test de bevolking te informeren over het verhoogde risico op darmkanker bij familiale belasting en de wenselijkheid van een colonoscopie in plaats van een FOBT-test in deze gevallen. Deze extra voorlichting kan vele belaste families opsporen en het overlijden van 700 personen voorkomen.

De ultieme mogelijkheid van opsporing van erfelijk belaste families is om een DNA-test aan te bieden aan de algemene bevolking. Ongeveer 10 jaar geleden is de volgorde van het menselijke DNA opgehelderd. Hierdoor is het mogelijk om het menselijke genoom te screenen op defecten. Op grond hiervan kunnen we een uitspraak doen over de kans dat iemand een ziekte zal ontwikkelen.

Het huidige DNA-onderzoek vindt gericht plaats in families waarbij verdenking bestaat op een erfelijke ziekte. Gedurende de laatste 10 jaar zijn de technieken van DNA-onderzoek echter sterk verbeterd en de kosten gedaald. Hierdoor is het nu mogelijk om DNA-onderzoek op grotere schaal uit te voeren. Al vele jaren leidt de mogelijkheid van een brede DNA-test, ook wel genenpaspoort genoemd tot heftige discussies over mogelijke voor- en nadelen.

Een van de belangrijkste nadelen is dat de wetenschap van dragerschap van een gendefect dat een hoog risico voorspelt op ontwikkeling van kanker, kan leiden tot grote angst.

Eén belangrijk voordeel van screening op DNA-defecten is dat als ontdekt wordt dat iemand de aanleg heeft om een bepaalde ziekte te ontwikkelen, preventieve maatregelen genomen kunnen worden.

De vraag is nu hoe we in Nederland met deze nieuwe mogelijkheden moeten omgaan.

Het is duidelijk dat aanbod van DNA-onderzoek via internet vanuit het buitenland moeilijk te controleren is. Elke Nederlander kan nu al wat speeksel naar de Verenigde Staten opsturen en voor ongeveer 400 dollar zijn DNA laten onderzoeken op meer dan 100 aandoeningen.¹⁸ De waarde van de voorspellingen van de test is nog beperkt en stijgt nauwelijks uit boven de voorspellingen van het orakel van Delphi 2000 jaar geleden.

Maar gezien de gestage stroom van nieuwe kennis hierover, denk ik dat de kwaliteit van de DNA-test snel zal toenemen. Het gevaar van een commerciële DNA-test via internet is dat personen die hier gebruik van maken onvoldoende voorlichting en begeleiding krijgen en zij zich niet bewust zijn van de nadelen. Om deze ongewenste ontwikkelingen te voorkomen pleiten sommige artsen in Nederland er voor om commerciële DNA-testen te verbieden; ik ben echter van mening dat je dit soort ontwikkelingen niet kan tegenhouden. Bovendien denk ik dat het ontwikkelen van een geschikte test veel geld kost en investeringen van commerciële bedrijven hier aan kunnen bijdragen. De beste oplossing lijkt mij dat gekwalificeerde artsen het initiatief nemen om samen met commerciële bedrijven een soortgelijke test in Nederland te ontwikkelen en de waarde ervan te onderzoeken.

Zorg voor families met erfelijke kanker

Nog enkele woorden over de zorg voor families met erfelijke kanker in Nederland.

Zoals in de meeste West-Europese landen zijn er ook in Nederland goed geoutilleerde poliklinieken voor erfelijke kanker. Uniek ten opzichte van andere landen is het bestaan van een landelijke registratie van families met erfelijke kanker. Het belangrijkste doel van de registratie is coördineren van de levenslange zorg voor deze families. Vanwege het succes van de registratie zullen in de volgende jaren diverse andere erfelijke tumorsyndromen in de registratie worden opgenomen. De registratie van erfelijk belaste personen is vrijwillig. Onze ervaring is dat vrijwel alle patiënten zich willen laten registreren maar helaas worden niet alle patiënten door hun artsen van deze mogelijkheid op de hoogte gebracht. Gelukkig heeft de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen (NFK) recent een keurmerk voor goede zorg van dikkedarmkanker door ziekenhuizen ontwikkeld. Een van de criteria voor toekenning was aanmelding van patiënten met erfelijke kanker bij de landelijke registratie.

Behalve het verbeteren van zorg, is een belangrijk doel van de landelijke registratie ook het wetenschappelijk onderzoek

te bevorderen. In haar 25-jarige bestaan heeft de landelijke registratie een grote database opgezet van families met erfelijke kanker.

In de loop der jaren hebben vele promovendi van verschillende universiteiten met succes van deze gegevens gebruikgemaakt.¹⁹

De onderzoeken hebben meer dan 300 publicaties en 20 proefschriften opgeleverd. Mede door onderzoeken aan andere Nederlandse universiteiten behoort ons land hierdoor tot de wereldtop op het gebied van erfelijke kanker. Ik nodig iedere onderzoeker van harte uit om onderzoek te blijven doen met de gegevens van de landelijke erfelijke kankerregistratie.

De leerstoel Preventie bij Erfelijke Kanker

Tenslotte nog enkele woorden over de leerstoel. De instelling in Leiden van een bijzondere leerstoel Preventie bij Erfelijke Kanker in 2009, de eerste op dit gebied in Nederland komt op het juiste moment. De kennis van het genoom neemt met de dag toe en de dringende vraag dient zich aan hoe al deze kennis te vertalen is naar de kliniek.

Wat zullen de speerpunten zijn van onderzoek bij de leerstoel? Op de eerste plaats zullen de studies naar de expressie van de diverse gendefecten en de invloeden van de omgeving hierop worden voortgezet. In de nabije toekomst zal het hierdoor mogelijk worden om *preventie op maat* toe te passen. We zullen in staat zijn gerichte adviezen te geven enerzijds over voeding en leefgewoonten en anderzijds over screening en behandeling. Op de tweede plaats zullen de huidige screeningsprogramma's verder worden verbeterd en zullen nieuwe programma's worden ontwikkeld voor de meer complexe erfelijke aandoeningen.

Gezien het succes van de preventie, is identificatie van erfelijk belaste families erg belangrijk. Zowel op landelijk als op Europees niveau zal daar veel aandacht aan worden gegeven. Binnenkort zal screening van de algemene bevolking op darmkanker worden gestart. Wij zullen de beleidsmakers proberen te overtuigen dat bij aanbieden van de screening ook adequate voorlichting moet worden gegeven over *erfelijke* darmkanker. Hierbij moet in ieder geval duidelijk gemaakt worden dat screening d.m.v. een iFOBT (immuno Faecale Occult Bloed-

test) test ongeschikt is in deze gevallen en dat in plaats daarvan een colonoscopie moet worden verricht. Dit is een belangrijke stap naar het toepassen van *preventie op maat op bevolkingsniveau*.

Onderwijs is eveneens een belangrijk speerpunt van de leerstoel.

Huisartsen en specialisten krijgen tegenwoordig zoveel vragen over erfelijke ziekten dat drastische uitbreiding van het onderwijs hierover aan studenten nodig is. In de opleiding moet mijns inziens naast het theoretische onderwijs in de vorm van de gebruikelijke hoorcolleges meer aandacht worden gegeven aan erfelijke vormen van kanker tijdens onderwijs in de praktijk.

Herman Boerhaave die 300 jaar geleden op deze plaats zijn rede hield, is o.a. bekend van het zgn. 'Boerhaave syndroom', een aandoening waarbij een ruptuur van de slokdarm optreedt. Het meest beroemd was hij echter om zijn praktijkonderwijs in de kliniek. Vanuit alle delen van Europa kwamen studenten om zijn klinische lessen bij te wonen. In navolging van Boerhaave, denk ik dat een praktijkstage, bijvoorbeeld op de afdeling Klinische Genetica of de polikliniek voor erfelijke maagdarmtumoren, meer inzicht geeft dan alleen onderwijs in de collegezaal. Een ander punt is, dat in de opleiding tot arts ook een kort maar krachtig practicum zal moeten worden opgenomen, waarin studenten leren een adequate familie-anamnese af te nemen en gewapend met potlood en vlakgom stambomen te tekenen.

Het uiteindelijke doel van al deze activiteiten binnen de leerstoel is de zorg voor families belast met erfelijke kanker op een zo hoog mogelijk plan te brengen. Met goede voorlichting gecombineerd met effectieve screeningsprogramma's kunnen jaarlijks honderden sterfgevallen worden voorkomen. Preventie van erfelijke kanker naast krachtige preventieve maatregelen tegen roken, kan Nederland weer in de top brengen van de ranglijst betreffende de levensverwachting. Daar ga ik mij in de komende jaren voor inzetten.

Dankwoord

Aan het einde gekomen van mijn betoog, wil ik graag de volgende personen bedanken:

De Rector magnificus, de leden van het College van Bestuur, en de leden van de Raad van het bestuur van het LUMC, dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen en voor mijn benoeming.

De Leden van het bestuur van de STOET, en van het IKW ben ik erkentelijk voor alle inspanningen om de leerstoel te realiseren.

Het hoofd van de afdeling MDLZ, Daan Hommes, en het voormalig hoofd Cock Lamers, dank ik voor het feit dat zij mij de gelegenheid hebben gegeven om actief te blijven in de patiëntenzorg. Ik werk met erg veel plezier op de afdeling door de collegialiteit van alle medewerkers en vooral door de steun en het aanstekelijke enthousiasme van Daan Hommes.

Mijn opleiders in de Interne Geneeskunde, Rob Ypma, voormalig-internist in het Stadsmatenziekenhuis in Enschede, en Ad Struijvenberg en Jaap van der Sluys Veer, voormalig internisten in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, dank ik voor hun onderricht en vorming in dit mooie vak.

Voorts dank ik Cees Lips, de begeleider van mijn promotieonderzoek. Cees Lips was degene die mijn interesse heeft gewekt voor erfelijke tumoren. In de jaren '80 van de vorige eeuw was hij de enige internist in Nederland die toen al dagelijks sprak over ingewikkelde zaken als DNA-recombinant onderzoek. Zijn creatieve ideeën en enthousiasme voor de wetenschap hebben me altijd erg geïnspireerd.

Alle onderzoekers in Nederland, het zijn er teveel om bij naam te noemen, wil ik bedanken voor de goede samenwerking en nodig ik uit tot voortzetting van de samenwerking, nu ook met deze nieuwe leerstoel.

Vele jaren geleden is de STOET betrokken geweest bij de oprichting van patiëntenverenigingen voor families met polyposis en

het Lynch syndroom. Deze verenigingen zijn nu uitgegroeid tot grote organisaties met vele leden. De huidige voorzitters, Ruud de Jong en Eugène Heymans, wil ik bedanken voor de goede samenwerking en voor het uitdragen onder de leden van het belang van registratie.

Alle werknemers van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren ben ik zeer dankbaar. De STOET is een kleine organisatie die in relatief korte tijd een instituut van wereldfaam is geworden. Dit was alleen mogelijk door de grote inzet van alle werknemers van de STOET. Zonder hun steun had ik hier niet gestaan.

Mijn oratie wil ik graag opdragen aan twee personen die helaas niet meer in leven zijn. Ik doel op Emil van Slooten, de eerste voorzitter van de STOET. Emil van Slooten was een bekwaam oncologisch chirurg en beeldhouwer en viel op door zijn zeer creatieve denkvermogen. Het was een groot voorrecht om met hem te mogen werken.

De ander aan wie ik mijn oratie opdraag, is Meera Khan, humane geneticus in het LUMC. Hij is de grondlegger van het DNA-onderzoek van erfelijke darmkanker in Nederland.²⁰ Zijn subtiele en vriendelijke manier van communiceren heeft een grote rol gespeeld bij de ontwikkeling van de wereldwijde samenwerking waar we nu nog de vruchten van plukken.

En als laatste noem ik graag Evelien, Sarah en Imke. Het is een voorrecht en een groot genoegen vader te zijn van twee fantastische dochters. Het is geweldig om te zien hoeveel plezier jullie hebben met het spelen met een snaarinstrument, respectievelijk de viool en het tennisracket.

En Evelien, jouw liefde, steun en zorg hebben mij gebracht waar ik nu ben. Je bent me altijd blijven stimuleren ondanks de ernstige ziekte die precies 10 jaar geleden bij je is vastgesteld. Ik ben heel blij dat je de mijlpaal van vandaag meemaakt. Het is daarom vandaag vooral jouw feest.

Ik heb gezegd.

Bronvermelding

- 1 Van der Lucht, F., J.J. Polder, *Van gezond naar beter. Volksgezondheid Toekomst Verkenning*. RIVM rapport 270061005; 25 maart 2010.
- 2 Broca, P.P., *Traité des Tumeurs*. 2 vols., Paris, 1866-1869.
- 3 Warthin, A.S., 'Heredity with reference to carcinoma as shown by the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan 1895-1913', in: *Arch. Int. Med.* 1913; 12:546-555.
- 4 Lips, C.J.M., J. van der Sluys Veer, A. Struyvenberg, R.A. Geerdink, 'Genetic predisposition to cancer in man. Advantages and problems of central registration and screening of families at risk', in: *Am. J. Med.* 1982; 73:305-307.
- 5 Cantor, D., 'The Frustrations of Families: Henry Lynch, Heredity, and Cancer Control, 1962-1975', in: *Medical History* 2006; 50: 279-302.
- 12 6 Vasen, H.F.A., J.-P. Mecklin, P. Meera Khan, H.T. Lynch, 'The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)', in: *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 224-5.
- 7 Doll, R. Peto R., 'The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today', in: *J. Natl Cancer Inst.* 1981; 66:1191-308.
- 8 Botma A., F.M. Nagengast, M.G. Braem, J.C. Hendriks, J.H. Kleibeuker, H.F.A. Vasen, E. Kampman, 'Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study', in: *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:4346-53.
- 9 Wijnen, J.T., R.M. Brohet, R. van Eijk, S. Jagmohan-Changur, A. Middeldorp, C.M. Tops, M. van Puijenbroek, M.G. Ausems, E. Gómez García, F.J. Hes, N. Hoogerbrugge, F.H. Menko, T.A. van Os, R.H. Sijmons, S. Verhoef, A. Wagner, F.M. Nagengast, J.H. Kleibeuker, P. Devilee, H. Morreau, D. Goldgar, I.P. Tomlinson, R.S. Houlston, T. van Wezel, H.F.A. Vasen, 'Chromosome 8q23.3 and 11q23.1 variants modify colorectal cancer risk in Lynch syndrome', in: *Gastroenterology* 2009; 136:131-7.
- 10 Antoniou, A.C., J. Beesley, L. McGuffog *et al.*, 'Common Breast Cancer Susceptibility Alleles and the Risk of Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Implications for Risk Prediction', in: *Cancer Res.* 2010; 70:9742-9754.
- 11 Wilson, J.M.G., G. Jungner, *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO: 1968.
- 12 Vasen, H.F.A., *Screening for Hereditary Tumours*. [Proefschrift 1989; Universiteit van Utrecht.]
- 13 Vasen, H.F.A., M. Wasser, A. van Mil, R.A. Tollenaar, M. Konstantinovski, N.A. Gruis, W. Bergman, F.J. Hes, D.W. Hommes, G.J. Offerhaus, H. Morreau, B.A. Bonsing, W.H. de Vos tot Nederveen Cappel, 'Magnetic resonance imaging surveillance detects early-stage pancreatic cancer in carriers of a p16-Leiden mutation', in: *Gastroenterology*, November 2010, in press.
- 14 Van Dijk, D.A., M.J. Oostindier, W.M. Kloosterman-Boele, P. Krijnen, H.F.A. Vasen, 'Hereditary Tumor Study Group of the Comprehensive Cancer Centre West. Family history is neglected in the work-up of patients with colorectal cancer: a quality assessment using cancer registry data', in: *Fam. Cancer* 2007; 6:131-4.
- 15 Boland, C.R., M. Shike, 'Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer', in: *Gastroenterology* 2010; 138:2197.e1-7.
- 16 Lynch, H.T., T. Drouhard, H.F.A. Vasen, J. Cavalieri, J. Lynch, S. Nord, T. Smyrk, S. Lanspa, P. Murphy, K.L. Whelan, J. Peters, A. de la Chapelle, 'Genetic counseling in a Navajo hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred', in: *Cancer* 1996; 77:30-5.
- 17 Lynch, H.T., C.L. Snijder, J.F. Lynch, S. Ghate, S.A. Narod, G. Gong, 'Family information service participation increases the rates of mutation testing among members of families with BRCA 1&2 mutations', in: *Breast Journ.* 2009; 15 Suppl.1:S20-4.
- 18 www.23andme.com
- 19 www.stoet.nl
- 20 Vasen, H.F.A., 'Obituary P. Meera Khan (1935-1998)', in: *J. of Genetics* 1999; 78:63-70.

PROF.DR. H.F.A. VASEN



- 1976 Artsexamen, Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1977-1978 Bataljonsarts NAVO (Duitsland)
- 1978-1984 Opleiding Interne geneeskunde, Enschede (Stadsmaten Ziekenhuis; Dr R.Th.J.M. Ypma), Utrecht (Academisch Ziekenhuis Utrecht; Prof. Dr A. Struyvenberg en Prof. Dr J. van der Sluijs Veer)
- 1985-heden Directeur, Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden (STOET)
- 1985-heden Stafid afdeling Maagdarmlieverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- 1986-2000 Stafid afdeling Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 1989 Proefschrift: *Screening for hereditary tumours* (Universiteit van Utrecht)
- 2000-heden Editor-in-chief of *Familial Cancer*
- 1 juli 2009 Bijzonder Hoogleraar Preventie bij Erfelijke Tumoren, Universiteit van Leiden

Na zijn opleiding tot internist, heeft Vasen zich toegelegd op de studie van erfelijke kanker. In de loop van meer dan 20 jaar heeft hij een landelijke registratie opgezet van families met verschillende vormen van erfelijke kanker. Doel van de registratie is opsporing van erfelijk belaste families en het aansporen tot deelname aan screeningprogramma's. In zijn promotieonderzoek heeft hij voor uiteenlopende erfelijke tumoren screeningsprogramma's ontwikkeld. In 1990 heeft Vasen een internationaal samenwerkingsverband opgericht (nu de International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours). Deze groep heeft criteria (The Amsterdam criteria) opgesteld voor de opsporing van families met erfelijke darmkanker. In de daarop volgende jaren zijn door de internationale samenwerking de verantwoordelijke gedefecten opgespoord. Ongeveer 10 jaar geleden heeft Vasen samen met Fred Menko en Henry Lynch een nieuw tijdschrift opgericht: *Familial Cancer*.

In de laatste jaren is Vasens onderzoek geconcentreerd op het bestuderen van de expressie van de gedefecten, de invloed daarop van omgevingsfactoren en het ontwikkelen van screeningsprogramma's op maat. Een ander speerpunt is de ontwikkeling van een screeningsprogramma voor erfelijke pancreascarcinoom. Mede door al het onderzoek verricht door de landelijke registratie, behoort Nederland tot de wereldtop op het gebied van erfelijke kanker.

