



# Dokter, krijg ik nu ook kanker?

INAUGURELE REDE

DOOR PROF. DR. NICOLINE HOOPERBRUGGE-VAN DER LINDEN

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. NICOLINE HOOGERBRUGGE-  
VAN DER LINDEN



Bij erfelijke aanleg voor kanker heeft iemand een zeer hoge kans – soms wel 80 procent – om kanker te krijgen op een vaak ongebruikelijk jonge leeftijd. Een bij de geboorte meegekregen verandering in het DNA is hiervan de oorzaak. Ongeveer 5 tot 10 procent van alle mensen met kanker heeft een erfelijke vorm van

kanker. Erfelijke kanker is dus zeldzaam en wordt vaak niet als zodanig herkend. Hierdoor lopen patiënten en familieleden meer gevaar dan nodig is. Herkennen van patiënten met erfelijke kanker geeft familieleden de kans om preventieve maatregelen te nemen om kanker te voorkomen of vroeg op te sporen. Daarmee kunnen zij hun levenskansen verbeteren. Erfelijke kanker is bij uitstek een gebied dat multidisciplinaire samenwerking vereist. Nicoline Hoogerbrugge, internist, legt zich toe op verdere verbetering van zowel herkennen, behandelen als voorkomen van erfelijke kanker.

Prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge is sinds 1 augustus 2009 hoogleraar Erfelijke kanker aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Zij studeerde geneeskunde in Rotterdam, waarna zij zich specialiseerde tot internist en in 1992 promoveerde aan de Erasmus Universiteit. Zij is sinds 1999 hoofd van de Polikliniek Familiaire Tumoren van het UMC St Radboud. Hoogerbrugge is tevens lid van het dagelijks bestuur van het Radboud Universitair Centrum voor Oncologie (RUCO) en landelijk coördinator van het NFU-parelsnoerinitiatief Erfelijke Darmkanker.

DOKTER, KRIJG IK NU OOK KANKER?



## **Dokter, krijg ik nu ook kanker?**

### **Herkennen, behandelen en voorkomen van erfelijke kanker**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Erfelijke kanker aan het UMC St Radboud/de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 21 januari 2010*

**door prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge-van der Linden**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Fotografie omslag: Frank Muller  
Drukwerk: Drukkerij Roos en Roos, Arnhem

ISBN/EAN: 978-90-9025088-5

© Prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge-van der Linden, Nijmegen, 2010

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

#### DOKTER, KRIJG IK NU OOK KANKER?

Met deze vraag kwam Moniek een paar jaar geleden naar ons ziekenhuis, ze was toen 26. Toen ze 11 jaar was, overleed haar moeder op 42-jarige leeftijd aan borstkanker. Twee tantes, zussen van moeder kregen ook borstkanker. Net als andere vrouwen in de familie. Moniek vroeg zich af of zij de volgende zou kunnen zijn die borstkanker krijgt. En ze wist wat borstkanker betekent. Ze had het als meisje van dichtbij meegemaakt. Bij Moniek werd een erfelijke aanleg voor borstkanker gevonden. Er werden regelmatige controles ingesteld. Toen Moniek op de jonge leeftijd van 28 jaar borstkanker kreeg, werd dit in een vroeg stadium ontdekt, iets wat waarschijnlijk niet was gebeurd als Moniek niet had geweten dat ze hiervoor een erfelijke aanleg had. Je verwacht toch geen borstkanker op je achtentwintigste? Moniek, ze heet uiteraard anders, zit hier in de zaal, en is inmiddels zelf moeder van drie kinderen.

Het herkennen van de erfelijkheid van kanker kan iemands leven enorm beïnvloeden, en kan ook levensreddend zijn.

#### *Wat is erfelijke kanker?*

Erfelijke kanker is zeldzaam. Kanker noemen we erfelijk als aangetoond is dat een erfelijke fout de hoofdrol speelt bij het ontstaan van kanker. Op dit moment is dat bij 5 tot 10 procent het geval. Voor de meeste vormen van erfelijke kanker geldt dat een kind 50 procent kans heeft de erfelijke fout over te erven en daarmee dus een verhoogd risico op kanker heeft. Als je wordt geboren met zo'n erfelijke fout is feitelijk al bij je geboorte de eerste stap gezet op de lange weg die kan leiden tot kanker. Het risico op kanker is dan belangrijk hoger dan in de rest van de bevolking. De hoogte van dit risico op kanker varieert sterk en kan, afhankelijk van de soort erfelijke fout, soms oplopen tot 90 procent<sup>1</sup>. Bij erfelijke kanker kan de kanker bovendien al op ongebruikelijk jonge leeftijd optreden.

Erfelijke kanker heeft de volgende drie kenmerken:

1. dezelfde vorm van kanker bij verschillende familieleden;
2. kanker op ongebruikelijk jonge leeftijd;
3. vaker optreden van kanker bij één persoon.

Eigenlijk is het woord 'erfelijke kanker' niet correct. Je erft geen kanker, je erft een verhoogd risico op kanker. De vraag 'dokter, krijg ik nu ook kanker?' kun je dus nooit met ja of nee beantwoorden. Het antwoord dat kan worden gegeven is of er een verhoogd risico is, of niet, en hoe hoog het risico is om ooit kanker te krijgen. En misschien nog wel het belangrijkste: wat hier tegen is te doen. Want daar gaat het om bij het nieuwe vakgebied van de erfelijke kanker.

#### *Herkennen van erfelijke kanker*

Bij het herkennen van erfelijke kanker is allereerst het familieverhaal erg belangrijk. Ook kan één enkele bijzondere patiënt je op het spoor brengen. Bijvoorbeeld doordat een patiënt op ongebruikelijk jonge leeftijd kanker krijgt. Zoals bij Moniek, die borst-



kanker kreeg op 28 jarige leeftijd. Ook als wij niet van haar familie hadden geweten, had haar ziektegeschiedenis ons aan erfelijke borstkanker moeten doen denken.

Momenteel kunnen veel erfelijke vormen van kanker in het bloed worden aangetoond. Hierdoor kunnen de risicodragers in een familie worden opgespoord en kunnen zij preventieve maatregelen nemen. Bovendien hoeft niet meer ieder familielid bezorgd te zijn om kanker te krijgen. Wanneer je de erfelijke aanleg die in je familie voorkomt niet blijkt te hebben, heb je namelijk geen verhoogd risico op deze vorm van kanker en kan je het ook niet doorgeven aan je kinderen. Dit geldt voor de jongere zus van Moniek, die geen drager bleek te zijn.

#### *Genetisch onderzoek*

Zoals gezegd, denken we nu dat ongeveer 5 tot 10 procent van de gevallen van kanker erfelijk is. Het is van belang om de juiste persoon te selecteren voor erfelijkheidsonderzoek. De meest geschikte persoon om familieonderzoek te starten is meestal iemand bij wie op jonge leeftijd kanker is vastgesteld<sup>2</sup>. Dit genetisch onderzoek naar erfelijke fouten is medisch en technisch complex. Bijvoorbeeld van borstkanker zijn verschillende genetische oorzaken bekend<sup>3</sup>. Het risico op borstkanker varieert afhankelijk van het gen waarin de erfelijke fout aanwezig is. Mensen die drager zijn van een erfelijke fout met een hoog risico op borstkanker hebben dikwijls ook een verhoogd risico op andere vormen van kanker, zoals een risico op eierstokkanker bij een fout in *BRCA1* en maagkanker bij een fout in *CDH1*.

#### *Preventieve maatregelen*

De dragers van een erfelijke fout met een hoog risico op kanker komen in aanmerking voor preventieve controles en, bij sommige vormen, ook voor preventieve operaties. Bijvoorbeeld bij erfelijke maagkanker kan de maag preventief worden verwijderd. En, zoals u misschien weet, bij een hoog risico op erfelijke borstkanker door *BRCA1* of *BRCA2*, kunnen de borsten preventief worden verwijderd. Dergelijke operaties hebben vaak een grote invloed op het dagelijks leven. Ja of nee opereren is dus een hele moeilijke keuze voor iemand die bewezen drager is van een erfelijke aanleg voor kanker. Om u een indruk te geven, in ons ziekenhuis kiest ongeveer één derde van de patiënten met een erfelijke fout in *BRCA1* voor het preventief weg laten halen van de borsten. Tweederde dus niet, zij kiezen voor frequente controles.

Door preventieve verwijdering van de borsten is het risico op borstkanker teruggebracht naar ver onder het gemiddelde risico van een Nederlandse vrouw<sup>4</sup>! Het risico op borstkanker is dan nog maar een paar procent. Het spreekt voor zich dat het derhalve rechtvaardig is dat mensen met een erfelijke aanleg voor kanker, die zich preventief laten opereren, geen hogere premie voor levensverzekering of arbeidsongeschiktheidsverzekering zouden moeten betalen! Nu is dat dikwijls wel zo, dit moet dus nodig worden aangepast.

Moniek, die drager is van een erfelijke fout in het BRCA-gen, heeft na behandeling van haar borstkanker besloten om haar andere borst preventief te laten verwijderen en zo het risico om opnieuw borstkanker te krijgen zo klein mogelijk te maken. De mogelijkheden die Moniek nu heeft om borstkanker zo vroeg mogelijk op te sporen of te voorkomen, bestonden nog niet toen haar moeder jong was. Ik wil het daarom met u hebben over de geschiedenis van het vak 'erfelijke kanker', en daarna bespreken hoe volgens mij de nabije toekomst van dit vak er uit zal gaan zien.

#### ERFELIJKE KANKER DOOR DE JAREN HEEN

Sinds de achttiende eeuw wordt er al verband gelegd tussen erfelijke aanleg en kanker. De allereerste Nederlandse publicatie waarin melding gemaakt wordt van erfelijke kanker staat in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van 1901. Hierin gaf Menno Huizinga statistische gegevens over carcinomen in Nederland<sup>5</sup>. Hij schreef: 'Bij 18 procent werd medegedeeld dat behalve bij den patiënt, nog bij een ander familielid kanker voorgekomen was.' Daaruit concludeerde hij dat 'men toch het hereditaire moment zeker niet te gering kan schatten'. Hij vermeldt ook twee 'frappante' voorbeelden van erfelijke aanleg: één familie waarin grootmoeder, moeder en dochter overlijden aan borstkanker en een andere familie met twee zussen die op dezelfde jonge leeftijd darmkanker krijgen.

Tot lang na de Tweede Wereldoorlog waren artsen in de voorlichting over kanker zeer terughoudend om te praten over erfelijke kanker, uit angst voor zogenaamde 'kankervrees'. Pas sinds de jaren negentig staat erfelijkheid in de folders van kwf-kankerbestrijding<sup>6</sup>.

Er is sinds de achttiende eeuw veel gediscussieerd over mogelijke oorzaken van erfelijke kanker<sup>6,7</sup>. Pas in 1991 werd de eerste oorzaak ontdekt: het APC-gen als oorzaak van erfelijke darmkanker bij polyposis. Daarna zijn er meer gevolgd.

Nu, in 2010, heeft de Radboud Universiteit Nijmegen de eerste Nederlandse leerstoel 'erfelijke kanker' ingesteld. Laat ik u daarom meenemen langs de geschiedenis van de erfelijke kanker in ons ziekenhuis, om te beginnen in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen (AZN), dan naar het heden in ons UMC St Radboud, om tenslotte aan te komen bij de toekomst van de erfelijke kanker. Erfelijke kanker zal een nieuwe impuls krijgen in het nieuwe Radboud Universitair Centrum voor Oncologie, het RUCO.

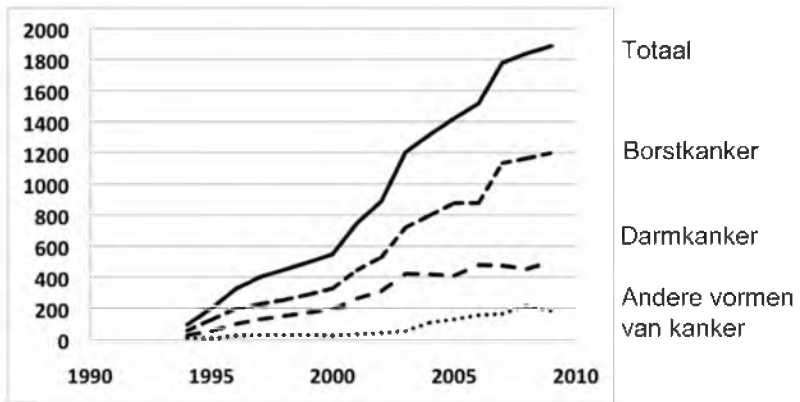
#### *De beginfase - Erfelijke kanker in het AZN*

Eind jaren tachtig ontstond in het toenmalige AZN een samenwerkingsverband tussen verschillende afdelingen voor patiënten met mogelijk een erfelijke vorm van kanker. De afdeling Maag-Darm-Leverziekten zag families met erfelijke darmkanker. De afdelingen Medische Oncologie, Heelkunde en Gynaecologie zagen families met erfelijke borst- en eierstokkanker. Vanaf de jaren negentig werden de eerste patiënten voor erfelijkheidsadvies verwezen naar de afdeling Antropogenetica. Er was behoefte aan meer gezamenlijke informatie, risicobepaling en diagnostiek.

In 1999 werd gedacht over een nieuw multidisciplinair samenwerkingsverband door o.a. de collega's Nagengast, Beex, Van de Sluis, Boonstra, Brunner en Van der Looij. Het was bijzonder dat ik, een internist-endocrinoloog, werd aangesteld voor de dagelijkse leiding van de te starten polikliniek familiale tumoren, en later ook van de mensen die zich bezighouden met kankergenetica binnen de Klinische Genetica. Hierdoor ontstonden veel mogelijkheden om multidisciplinair te gaan werken. Dit heeft geholpen om de kankergenetica binnen korte tijd een onlosmakelijk deel te laten worden van onder meer de behandeling en begeleiding van patiënten en families met borstkanker en darmkanker. Multidisciplinair samenwerken is de hoeksteen, een noodzakelijke voorwaarde dus, voor een goede zorg voor de patiënt met erfelijke kanker.

Vanaf de oprichting van de polikliniek familiale tumoren in 1999 kreeg de afdeling Antropogenetica een sterk groeiend aantal patiënten en families met een familiair verhoogd risico op kanker verwezen. En kort daarna werd vanuit ons UMC St Radboud in verschillende ziekenhuizen op locatie erfelijkheidsadvies gegeven.

In de begintijd kende ons beleid drie speerpunten:



Toename van het aantal patiënten verwezen voor erfelijkheidsadvies vanwege kanker in de familie.

1. *Begeleiden van keuzes rond wel of niet laten testen en rond preventieve controles of operatie*  
 Wanneer een patiënt aan verschillende zorgverleners de vraag stelt: 'Dokter, krijg ik nu ook kanker?', dan is het voor hem of haar essentieel om geen tegengestelde informatie te krijgen, laat staan tegengestelde adviezen! In een zich snel ontwikkelend vak als de erfelijke kanker kan dat zomaar gebeuren. Daarom zijn wekelijkse multidisciplinaire

patiëntenbesprekingen gestart, met alle betrokken medisch specialisten aan tafel. En ook een wekelijks overleg tussen de zorgverleners van de Klinische Genetica en van de DNA-diagnostiek. Zo ontstond zowel een slagvaardige diagnostiek als een hecht multidisciplinair team, de tumorwerkgroep erfelijke kanker. Een ontwikkeling die landelijk werd versterkt door de Werkgroep Kanker Onderzoek van de Vereniging Klinische Genetica. Deze overlegstructuur is noodzakelijk omdat vele families verspreid wonen over Nederland en daarom in verschillende centra onderzocht en behandeld worden.

### 2. Opstellen van gezamenlijk beleid in richtlijnen

Met een groeiend aantal verschillende afdelingen werd in deze tumorwerkgroep 'erfelijke kanker' gestart met het schrijven van gezamenlijk beleid en lokale richtlijnen; eerst vooral op basis van *best practices*, later steeds meer gebaseerd op *evidence*, op onderzoek van onszelf en van anderen. Verschillende onderdelen van onze lokale richtlijnen zijn later via subsidie van ZonMw doelmatigheidsonderzoek geworden tot nationale en zelfs internationale richtlijnen. De complexe zorg voor patiënten met erfelijke tumoren kreeg dus een plaats in de academische gezondheidszorg.

### 3. Invoeren van nieuwe mogelijkheden voor moleculair genetische onderzoek

Onder leiding van moleculair geneticus Ligtenberg ontwikkelde en verbeterde de DNA-diagnostiek zich. Zo ontstond op het grensgebied van meerdere klinische afdelingen en op de grens van verschillende wetenschappelijke disciplines in toenemende mate het wetenschappelijk onderzoek aan erfelijke kanker. Dit onderzoek ontwikkelde zich tot een steeds groter wordende groep van verschillende medisch specialisten, ook met geheel verschillende disciplines bijvoorbeeld: artsen, genetisch consulenten, medisch psychologen, epidemiologen en moleculair biologen. Er ontwikkelde zich zo een nieuw vakgebied, een multidisciplinair vakgebied: Erfelijke kanker.

#### *Het heden - Erfelijke kanker in het UMC St Radboud*

Waar staan we nu? Er zijn twee belangrijke problemen op het gebied van de erfelijke kanker waar wij ons intensief mee bezighouden:

1. Erfelijke kanker wordt dikwijls niet herkend;
2. Er wordt geen erfelijke oorzaak gevonden in meer dan de helft van de sterk verdachte families.

Er is nog veel te winnen in het herkennen van erfelijke kanker. Zoals besproken kan het herkennen van een patiënt of een familie met een hoog risico op erfelijke aanleg voor kanker levensreddend zijn. Echter, te vaak wordt erfelijke kanker niet als zodanig herkend.

Bijvoorbeeld: voor erfelijke darmkanker geldt dat bij slechts één derde van de patiënten met een aantoonbaar hoog risico op erfelijke darmkanker dit ook daadwerkelijk wordt onderzocht. Dit bleek uit ons onderzoek in 17 regionale ziekenhuizen<sup>8</sup>. En juist bij erfelijke darmkanker geldt dat de gerichte preventie van darmkanker onder familieleden

heel effectief is. De overlevingskans wordt namelijk in 15 jaar met 60 procent verbeterd door bij gezonde familieleden met de erfelijke fout iedere twee jaar darmonderzoek te doen. Bij dit tweejaarlijks onderzoek worden veranderingen in de darm die kanker kunnen worden, maar het nog niet zijn, weggehaald<sup>9,10</sup>. Patiënten met erfelijke darmkanker verdienen het dus om beter te worden opgespoord<sup>11</sup>.

#### *Voorselectietest*

In Nijmegen hebben wij een methode ontwikkeld om de herkenning van een hoog risico op erfelijke darmkanker te verbeteren. Dankzij het feit dat we hier goed zijn in multidisciplinaire samenwerking is iets nieuws ontstaan, van een verbluffende eenvoud<sup>12</sup>. Wij hebben een test toegepast die kan worden gebruikt om bij iemand met een heel verdacht familie verhaal voor erfelijke darmkanker na te gaan of er inderdaad een hoger risico is op erfelijke kanker. Deze test wordt de MSI-test genoemd. Met deze test kunnen we in een darmtumor van een jonge patiënt met darmkanker onderzoeken of er een microsatelliet instabiliteit (vandaar MSI) is. Als de darmkanker van een jonge patiënt positief is voor de MSI-test, betekent dit dat er een verhoogde kans is op erfelijke darmkanker. De MSI-test is dus een soort vóórselectietest.

Bij patiënten met een positieve MSI-test kan er daarna doelgericht onderzoek in het bloed worden gedaan naar de erfelijkheid van de darmkanker. Vervolgens kan in het bloed van familieleden onderzocht worden of zij ook een verhoogd risico op darmkanker hebben. Het aantal herkende families met een hoog risico op erfelijke darmkanker wordt hierdoor meer dan verdubbeld<sup>11</sup>.

Ook bij dit onderzoek is de samenwerking tussen patholoog (die er alert op moet zijn), de chirurg, de Maag-Darm-Leverarts (die het moeten bespreken) en de Klinisch Geneticus essentieel gebleken. Uit doelmatigheidsonderzoek in samenwerking met IQ-healthcare en HTA bleek deze MSI-test bovendien voor weinig geld veel winst op te leveren. Het kost alles bij elkaar ongeveer 2300 euro per gewonnen levensjaar. Deze kosten zijn gering als je kijkt naar de kosten die worden gemaakt om met cholesterolverlagers een hartaanval te voorkomen en zo een levensjaar te winnen. Erfelijke kanker herkennen, met een MSI-test door de patholoog, is nu standaard geworden en is ongekend snel opgenomen in de landelijke CBO-richtlijn erfelijke darmkanker<sup>13</sup>. Daar hebben wij, in multidisciplinair denkend Nijmegen, de basis voor gelegd.

We hebben er voor gezorgd dat de vraag 'Dokter, krijgen mijn kinderen nu ook darmkanker?' vaker wordt gesteld. En ook dat patiënten hierop een beter antwoord krijgen.

#### *Verwijscriteria*

Er is nog veel te winnen in het herkennen van erfelijke kanker. Niet alleen bij erfelijke darmkanker, maar even zo zeer bij de andere vormen van erfelijke kanker, zoals onder meer erfelijke borstkanker, erfelijke maagkanker en erfelijke nierkanker. Voor deze vormen bestaat nog geen vóórselectietest, zoals bij erfelijke darmkanker. Een verbeterde opspo-



Vanwege het belang van de herkenning heb ik als symbool voor erfelijke kanker de heremietkreeft gekozen. De kreeft en de krab zijn al jaren symbool van kanker, en deze heremietkreeft heeft de eigenschap zich in het slakkenhuis van een ander dier schuil te houden waardoor je hem niet gemakkelijk kunt herkennen. Dit exemplaar is prachtig geëst door de hooggeleerde Jos van der Meer.

ring van patiënten met deze tumoren kan denk ik onder meer worden gevonden in het sterk vereenvoudigen van de klinische criteria voor erfelijkheidsonderzoek. Met hierbij als leidraad liever bij te veel, dan te weinig patiënten erfelijkheidsadvies overwegen.

De huidige criteria voor verwijzing, die overigens zeer zorgvuldig zijn opgesteld, zijn zo ingewikkeld dat ze moeilijk toepasbaar zijn. Ze zijn door hun complexiteit voor artsen minder bruikbaar en voor patiënten weinig inzichtelijk. De afgelopen weken heb ik samen met collega's sterk vereenvoudigde criteria voor de herkenning van erfelijke kanker gemaakt, vooral gebaseerd op jonge diagnoseleeftijd. Deze vereenvoudigde verwijscriteria voor erfelijkheidsadvies bij kanker zullen zeer binnenkort beschikbaar zijn. Dit zal ook kunnen helpen om de opsporing van erfelijke kanker dagelijkse routine te laten worden.

#### *Wil de patiënt erfelijkheid weten?*

Het is de vraag of je een patiënt die wordt behandeld vanwege kanker, wel kan belasten met informatie over een mogelijke erfelijkheid. Deze vraag wordt momenteel door ons onderzocht samen met de afdeling Medische Psychologie. Ons is al duidelijk geworden dat de meeste patiënten die wij hiernaar vragen, vertellen dat zij zich de vraag of hun kanker erfelijk zou kunnen zijn, al lang zelf gesteld hadden. Het verminderen van onzekerheid over de vraag of het erfelijk zou kunnen zijn en, zo ja, wat er dan aan kan worden gedaan heeft, voor het merendeel van de patiënten positief uitgewerkt. Patiënten blijken het dus te willen weten!

#### *Vinden van erfelijke oorzaak*

Het tweede probleem waarmee wij ons in het uMC St Radboud intensief bezighouden is dat in meer dan de helft van de sterk verdachte families geen erfelijke oorzaak wordt gevonden.

Werk wordt dikwijls effectiever wanneer je de oorzaak onderkent. We kennen echter nog maar een beperkt aantal oorzaken van erfelijke kanker. Bij ongeveer de helft van de patiënten met een duidelijk familieverhaal voor kanker wordt momenteel nog geen erfelijke oorzaak gevonden en kan op de vraag: 'Dokter, krijg ik nu ook kanker?' nog geen antwoord worden gegeven wie in de familie wel en wie geen verhoogd risico heeft op kanker.

Het vinden van een nieuw gen of een combinatie van nieuwe genen die erfelijke kanker veroorzaken is dus belangrijk. Ieder mens heeft ongeveer 30.000 verschillende genen, het zoeken naar welk van deze genen verantwoordelijk is voor kanker heeft iets van het zoeken naar de bekende speld in de hooiberg.

#### *Nieuwe oorzaak: EPCAM*

Het was in de ontwikkeling van erfelijke darmkanker een belangrijk moment toen eind 2008 door onze onderzoeksgroep een nieuwe oorzaak werd gevonden voor Lynch-syndroom, de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker. Een speciaal soort erfelijke fout in het EPCAM-gen bleek de oorzaak voor darmkanker in meerdere families waarin we tot dan toe geen bekende genetische fout hadden ontdekt<sup>4</sup>.

In het afgelopen jaar zijn over de gehele wereld families gevonden waarbij de darmkanker door deze oorzaak kan worden verklaard. Binnen deze families kan, omdat we de oorzaak kennen, worden verteld wie wel en wie geen verhoogd risico heeft op darmkanker. Het gaat hier om een geheel nieuw mechanisme van samenwerking tussen twee naast elkaar gelegen genen. Het blijkt dat als gevolg van een fout in het EPCAM-gen, het er naast liggende gen (de buurman dus) niet kan functioneren. En dit buurman gen, MSH2, is een bekende oorzaak voor erfelijke darmkanker. Dus wanneer het MSH2-gen wordt nagekeken, wordt geen erfelijke fout ontdekt, maar dit MSH2 kan als gevolg van een fout in EPCAM niet functioneren en daarom wel leiden tot het ontstaan van darmkanker.

Het onderzoek naar erfelijke kanker zal ook de komende jaren nadrukkelijk gericht zijn op het zoeken naar de oorzaak van kanker bij die vele families, waar de erfelijke fout nog niet is gevonden. De afdeling Antropogenetica is hierin de afgelopen jaren succesvol geweest en zal de speurtocht naar nieuwe genen en mechanismen voor erfelijke darmkanker voortzetten en uitbreiden met onderzoek naar oorzaken van erfelijke maagkanker, erfelijke kanker bij kinderen en erfelijke nierkanker. Dit onderzoek naar verschillende vormen van kanker zal gebeuren in nauwe samenwerking met verschillende nationale en internationale onderzoeksgroepen zoals de landelijke werkgroep erfelijk maagkanker.

#### *De toekomst - Erfelijke kanker in het RUCO*

Zo ben ik inmiddels aangekomen bij de toekomst en bij vele nieuwe vragen. Welke verbeteringen willen we gaan bewerkstelligen? Welke ontwikkelingen in de kankergenetica gaan we de komende jaren tegenkomen? Welke dilemma's komen hierbij op ons pad, zowel medisch als maatschappelijk? En welke mogelijkheden liggen er vóór ons?

### *Routine*

Een in mijn ogen belangrijke ontwikkelingen in de zorg voor patiënten met kanker, is de komst van het RUCO, het Radboud Universitair Centrum voor Oncologie, waarin multidisciplinaire zorg en multidisciplinair onderzoek vanzelfsprekend is. Dit oncologisch centrum zal de toepassing van multidisciplinaire richtlijnen stimuleren. Opsporen van erfelijke kanker en erfelijkheidsadvies zal daardoor vaker routinematig worden toegepast bij meer vormen van kanker dan nu het geval is. Hierdoor zullen meer patiënten en families met erfelijke kanker worden herkend.

Er zijn twee andere factoren die de routinematige toepassing van erfelijkheidsadvies verder zullen verbeteren. Allereerst, de al eerder genoemde vereenvoudiging van de verwijscriteria en ten tweede, het terugbrengen van de wachttijd voor uitslag van een genetische test van enkele maanden naar enkele weken of dagen. Op dit moment wordt binnen de gehele afdeling Antropogenetica met succes gewerkt aan een indrukwekkende versnelling van deze serviceverlening. Zowel wachttijden als uitslagtijden voor erfelijkheidsdiagnostiek worden van vele maanden tot slechts enkele weken teruggebracht. Dankzij nieuwe technische ontwikkelingen zullen wachttijden nog korter worden en er voor zorgen dat erfelijkheidsdiagnostiek in de nabije toekomst kan worden toegepast in de behandeling van alle patiënten met borstkanker of darmkanker op jongere leeftijd.

### *Gerichte behandeling*

Naast het herkennen en het vinden van nieuwe erfelijke oorzaken gaan wij onderzoek doen naar gerichte behandeling van erfelijke kanker.

Wat zou het geweldig zijn wanneer er een effectieve behandeling van erfelijke kanker zou komen, en dan het liefst één die niet loodzwaar is om te ondergaan. Of, beter nog, wanneer we met een enkele vaccinatie het ontwikkelen van kanker kunnen voorkomen. Er liggen in ons UMC geweldige mogelijkheden door de kennis van erfelijke kanker bij de klinici te combineren met de kennis van de tumorvaccinatie van het tumorimmunologisch laboratorium. Samen met de zeergeleerde tumorimmunoloog Jolanda de Vries, heb ik aan de wieg gestaan van een vernieuwend experiment naar immunotherapie bij erfelijke darmkanker. De kans van slagen achten wij groot omdat bepaalde vormen van erfelijke darmkanker door ons immuunsysteem kunnen worden herkend. Dit heeft te maken met de genetische oorzaak van deze speciale vorm van erfelijke darmkanker, het Lynch-syndroom.

Als deze immunotherapie inderdaad blijkt te werken, en dat gaan wij volgende maand al onderzoeken, dan zou dit kunnen leiden tot gerichte behandeling van erfelijke darmkanker in de vorm van vaccinatie. Het zou toch een mooie droom zijn, wanneer de vraag 'Dokter, krijg ik nu ook kanker?', kan worden beantwoord met, 'U heeft een erfelijke aanleg voor darmkanker, hiertegen kunt u worden gevaccineerd.'



### *Samenwerking tussen arts en patiënt*

De afgelopen jaren is er iets essentieel veranderd. En dat is de samenwerking tussen artsen en patiënten. Bij de start van de polikliniek familiale tumoren, nu tien jaar geleden, bedachten wij dokters wat goed voor de patiënt was. Op dit moment worden artsen zich toenemend bewust om samen met een patiënt te zoeken naar wenselijke zorgvernieuwing. Met andere woorden, niet alleen voor een patiënt denken, maar de patiënt zelf betrekken bij de ontwikkeling van nieuwe vormen van zorg. Het verbeteren van de herkenning van erfelijke kanker is hiervan een goed voorbeeld. De vraag: 'Dokter, krijgen mijn kinderen nu ook kanker?', kan veel vaker gesteld worden, wanneer de informatie over de erfelijkheid van kanker beter toegankelijk wordt. Informatie die je prima via folders kan verspreiden, maar natuurlijk ook via interactieve websites. Een voorbeeld hiervan is de interactieve website die wij samen met patiënten en collega's van IQ-healthcare en de hooggeleerde Elwyn uit Wales ontwikkelen voor jonge patiënten met darmkanker. Via deze website kan een patiënt nagaan of er een verhoogd familierisico is op darmkanker. En ook of er reden is voor verwijzing voor erfelijkheidsadvies naar een klinisch geneticus. Patiënten krijgen zo informatie op maat over keuzes en de consequenties hiervan voor hen zelf en voor de familie. Het is van groot belang dat wij doorgaan met deze ontwikkelingen.

Wij zullen de afstemming van de zorg op de behoefte van de patiënt in sneltreinvaart verder ontwikkelen.

### *Biobanking*

De verdere ontwikkeling van het oncologisch centrum zal de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek en biobanking laten toenemen. Dankzij multidisciplinaire samenwerking tussen acht UMC's hebben wij een prototype gebouwd voor biobanking van gegevens en materiaal van patiënten met bewezen of mogelijke erfelijke darmkanker. Dit is het zogenaamde parelsnoerinitiatief.

Dankzij de steun van het NFO wordt er nu in de acht UMC's van Nederland samengewerkt op het gebied van de erfelijke darmkanker. Aan dit project mag ik samen met de hooggeleerde Van Krieken vanuit ons UMC leiding geven. Het gaat er hierbij om zeldzaamheden te verzamelen voor toekomstig gebruik.

Ik verheug me er enorm op om samen met de collega's, binnen en buiten Nederland, de zorg voor patiënten met erfelijke kanker verder te verbeteren.

### IDENTITEIT

Juist in het UMC Sint Radboud geldt voor veel mensen dat geloofsovertuiging een belangrijke motivatie en een natuurlijke bron van inspiratie is. Dit geldt met name bij het maken van keuzes in de zorg, waarbij compassie met de patiënt en ethische aspecten een rol spelen. We zijn het ons niet altijd en ook niet allemaal bewust, maar ik denk dat de geloofsovertuiging van ons UMC een meerwaarde biedt bij het beantwoorden van ethische vraagstukken.

Vele dagelijkse kwesties vragen om deze compassie, zoals bijvoorbeeld het begeleiden van een patiënt met een verzoek tot embryoselectie bij erfelijke kanker. Of een geheel ander maar veel vaker voorkomend voorbeeld: het informeren van familieleden over het voorkomen van erfelijke kanker terwijl een patiënt beslist dat er onder geen voorwaarde contact mag worden gelegd met zijn familie. Dit zijn slechts enkele van talrijke voorbeelden, die niet alleen een juridisch benadering vragen, maar ook ruime aandacht behoeven voor medisch-ethische aspecten. Het UMC St Radboud zou een leidende rol in de beantwoording van dergelijke vraagstellingen kunnen spelen!

#### ONDERWIJS

Kankergenetica is een nieuw en zich snel ontwikkelend vak. Het is daarom van groot belang dat we de komende jaren niet alleen zullen investeren in de uitbreiding van kennis, maar ook in de verspreiding hiervan. Bijvoorbeeld in bijscholing van medisch specialisten en huisartsen, en ook in de geneeskundestudie en de biomedische studies. Ik realiseer mij ten volle dat iedereen meer aandacht wil voor het eigen vak, maar ik ken weinig vakken die zich zo snel ontwikkelen als het vak 'erfelijke kanker'. Ik stel voor dat er uitbreiding komt van het aantal uren college over klinische kankergenetica, ondermeer in het kernblok nieuwvormingen.

Erfelijke kanker is bij uitstek een gebied dat een multidisciplinaire samenwerking vereist. Ik zou het daarom logisch vinden wanneer in de opleiding tot klinisch geneticus een stage medische oncologie, oncologische chirurgie of oncologische gynaecologie wordt georganiseerd. Natuurlijk zou een stage klinische genetica heel goed passen in de opleiding tot bijvoorbeeld medisch oncoloog, oncologische chirurg of gynaecoloog, omdat 'erfelijke kanker' een onderdeel gaat vormen van de dagelijkse routine.

Voor de opleiding van goede onderzoekers stel ik voor via het onderzoeksinstituut oncologie universiteitsbrede samenwerking te gaan zoeken. De samenwerking met ander faculteiten zou een enorme verrijking voor innovatief onderzoek in de oncologie kunnen zijn. Laten wij de wereldwijd unieke locatie van ons UMC, namelijk midden op de campus van de universiteit, nog meer gaan benutten!

#### DE INVLOED VAN GENDER

Dames en heren, helaas kan in de oratie van een vrouwelijk hoogleraar het onderwerp 'gender' nog steeds niet ontbreken. Toen de hooggeleerde Steven Lamberts mij ooit vroeg voor de opleiding Interne Geneeskunde, werd ik de eerste vrouwelijke assistent op die afdeling. En toen daarna de hooggeleerde Jan Brikenhäger mij stimuleerde te promoveren, was ik zijn eerste vrouwelijke stafid. Zij realiseerden zich waarschijnlijk dat gemengde teams betere resultaten geven. Het feit dat ik de eerste vrouw was in die posities, maakt duidelijk dat er nog geen gelijke kansen waren voor vrouwen en mannen. Ook nu, zo'n 20 à 30 jaar later, zijn de kansen nog niet gelijk; het extreem lage percentage vrouwelijke hoogleraren, UHD's en afdelingshoofden weerspiegelt niet de man-vrouwverhouding in het aanwezige talent.

Voor de komende jaren zou bij het invullen van dergelijke posities de volgende zin leidend kunnen zijn: 'Ik zou graag een man aan willen nemen voor een beschikbare positie, maar dan wil ik natuurlijk geen kwaliteitsvermindering'. Het gaat hier om een aanname om over na te denken en misschien straks eens met iemand over na te praten.

Het wordt tijd dat ook in de corona het verschil in bejegeningen van mannen en vrouwen wordt afgeschaft. Ik stel daarom voor dat wij de ingezette maatschappelijk ontwikkeling formaliseren en dat dus ook de vrouwelijke hoogleraren hun baret afzetten. Omdat ik de spreker ben, houd ik mijn baret nu nog even op.

#### DANKWOORD

Aan het eind van deze rede wil ik graag mijn dank uitspreken. Ik sta hier namens en dankzij de inspanningen van heel veel collega's! Ik zou ze het liefst allemaal noemen, maar dat kan gezien de beperkte tijd onmogelijk, want het zijn er heel veel. Mijn dank aan hen die ik niet met name noem is echter niet minder!

In de eerste plaats wil ik mijn patiënten bedanken. Enkelen zijn vandaag aanwezig. U bent het die mijn werk betekenis geeft.

Het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het UMC St Radboud wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. De zeer collegiale werksfeer die er in het UMC St Radboud aanwezig is en de manier waarop patiënten tegemoet worden getreden, heb ik ervaren als een warm bad, en heeft ertoe geleid dat ik nu hier sta.

Hooggeleerde Brunner, beste Han, ik zal je altijd dankbaar blijven dat je als hoofd van de afdeling Antropogenetica het cruciale inzicht hebt gehad om een internist de leiding te geven over de polikliniek familiale tumoren en later ook over de Klinische Oncogenetica. Dit heeft mij onnoemelijk veel geleerd. Je toegankelijkheid en je open houding ten opzichte van nieuwe ideeën, ook als het gaat om niet inhoudelijke zaken, zijn geweldig. Dat twee van de zes vrouwelijke hoogleraar medisch specialisten van deze Universiteit werken op jouw afdeling, is vast geen toeval.

Hooggeleerde Knoers en hooggeleerde Hamel, beste Nine en Ben, ik dank jullie voor het vertrouwen en voor de grote mate van vrijheid, die jullie als hoofd van de sectie Klinische Genetica mij altijd hebben gegeven om de Klinische Oncogenetica een gezicht te geven.

Zeer geleerde Ligtenberg, beste Marjolijn, tegen jou zou ik graag dezelfde woorden willen zeggen die ik in 1998 de hooggeleerde Stalenhoef vanaf deze plek heb horen uitspreken tegen toen nog dr. Paul Stuyt. 'Ik beschouw jou als mijn collega proximus. De pet die ik vandaag formeel heb opgezet, zal jou zeker niet misstaan!'

Hooggeleerde Geurts van Kessel, zeer geleerde Kuiper, beste Ad en Roland, het is een voorrecht en groot genoegen om samen met jullie en Marjolijn onderzoek te mogen doen naar erfelijke oorzaken van kanker. Ik hoop dit nog jaren te blijven doen.

Beste collega's van de afdeling Antropogenetica, samen met onze patiënten vormen jullie voor mij een bron van dagelijks inspiratie. *Patient centred care* is voor jullie altijd al vanzelfsprekend! Zonder jullie inzet was de Oncogenetica nooit ontwikkeld tot waar het nu is gekomen. Ik heb ongelooflijk veel waardering voor jullie en voel me een gelukkig mens, omdat ik met jullie mag samenwerken!

Hooggeleerde Van Krieken, beste Han, ik wil mijn bijzondere dank uitspreken voor jouw inspanningen als voorzitter van het oncologisch centrum, om samen met de hooggeleerde Leer deze leerstoel gerealiseerd te krijgen. Met jou samenwerken blijkt altijd een feestje, of het nu gaat om het 's avonds laat bekijken van coupes met studenten, het opzetten van een biobank of het leiden van een centrum voor oncologie. Ik beschouw het als een voorrecht om met jou samen te mogen werken.

Hooggeleerde Leer, beste Jan Willem, veel van wat ik weet over algemene principes in de oncologie heb ik van jou geleerd, heel veel dank daarvoor! Mede dankzij jouw humorvolle analyses van 'het leven', zowel binnen als buiten het ziekenhuis, ben ik me hier thuis gaan voelen. Ik kijk er naar uit om in het bestuur van het centrum voor oncologie veel te mogen leren van jouw relativerende bestuurlijke inzichten.

Hooggeleerde Van der Graaf en hooggeleerde Punt, beste Winette en Kees, onze fantastische plannen om de samenwerking tussen Medische Oncologie en Klinische Genetica voor zowel de patiëntenzorg als het onderzoek verder uit te bouwen, ondanks de financiële situatie, spreken mij geweldig aan. Ik ben ervan overtuigd dat onze samenwerking ook in de toekomst zeer vruchtbaar zal blijken.

Overige leden van het RUCO, het zijn inspirerende en spannende tijden waarin wij samen letterlijk en figuurlijk bouwen aan het oncologisch centrum van nu. Ik zie de toekomst met jullie vol vertrouwen tegemoet.

Beste collega's van de polikliniek familiale tumoren en biobank erfelijke darmkanker, met name de zeergeleerden Nagengast, De Hullu, Duijvendijk, Manders, Kets, Spruijt, Van Zelst en Van Laarhoven samen kunnen wij alle academische profielen verstevigen en uitbouwen, geweldig bedankt!

Beste medeonderzoekers hooggeleerde Prins en hooggeleerde Kiemeney, zeergeleerde Hermens en zeergeleerde De Vries, beste Judith, Bart, Rosella en Jolanda, het is een

groot voorrecht en een genoegen, om met jullie samen onderzoek te mogen doen. Deze samenwerking is een mooi voorbeeld van de meerwaarde van multidisciplinair onderzoek op de grens van drie onderzoeksinstituten.

Promovendi en junioronderzoekers in de oncologie, in het bijzonder de weledelgeleerden Marjolijn Jongmans, Karin Landsbergen, Nicky Dekker en Ram Venkatachalam: jullie bouwen keihard aan de toekomst van dit vak en zijn voor mij een onmisbare bron van nieuwe ontwikkelingen en mogelijkheden.

Natuurlijk wil ik de hooggeleerde Niermeijer speciaal bedanken voor zijn altijd aanwezige steun voor de Klinische Oncogenetica en voor mij persoonlijk. Nadat hij enkele jaren 'parttime' de Klinische Oncogenetica in Nijmegen was komen versterken, was dit vakgebied zo gegroeid dat er twee klinisch genetici nodig waren om hem te vervangen!

Lieve vrienden en familie: ik prijs mij heel erg gelukkig dat ik deze dag in aanwezigheid van jullie allen mag vieren. Mijn ouders bedank ik omdat zij mij alle kansen van de wereld hebben gegeven.

Pieter: jouw reactie op mijn benoeming was een mooi voorbeeld van jouw enorme vermogen tot relativeren. Je zei: 'Het moet niet gekker worden!' Ik hoop dat je het mateloze plezier in wat je doet, altijd zal blijven houden.

Lieve Peter, mijn dank aan jou is het allergrootst. Jouw interesse in mijn werk kent geen limiet. Dat jij zei vandaag ook hier te willen zijn, wanneer er nu een Elfstedentocht werd gereden, kan alleen ik op waarde schatten. Ik weet dat ik zonder jou hier echt nooit had gestaan, en zou willen dat ik sterkere woorden had om heel erg bedankt te zeggen!

*Ik heb gezegd.*

## REFERENTIES

1. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359:2143-53.
2. [www.Myriadtests.com](http://www.Myriadtests.com)
3. Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63:125-49.
4. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159-64.
5. Huizinga M, Nolen W, Veit J. resultaten van het onderzoek naar de frequentie van kanker in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1901;45II:823-838.
6. Snelders SA, Pieters T, Meijman FJ. Medische omgang met erfelijke aspecten van kanker in Nederland, 1900-1980. *Ned Tijdschr Geneeskunde.* 2007;151:712-5.
7. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129C:5-22.
8. Overbeek LI, Hoogerbrugge N, van Krieken JH, Nagengast FM, Ruers TJ, Ligtenberg MJ, Hermens RP; **MIPA Study Group.** Most patients with colorectal tumors at young age do not visit a cancer genetics clinic. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1249-54.
9. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:829-34.
10. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol.* 2009;27:4793-7.
11. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH, Ruers TJ, Nagengast FM, Vasen HF, van Krieken JH, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Cost effectiveness of a new strategy to identify **HNPC** patients. *Gut.* 2005;54:97-102.
12. de Bruin JH, Kievit W, Ligtenberg MJ, Nagengast FM, Adang EM, Ruers TJ, Kleibeuker JH, Sijmons RH, van Krieken JH, Hoogerbrugge N. Meer opsporing van erfelijke darmkanker met onderzoek op microsatelliet-instabiliteit bij door de patholoog geselecteerde patiënten met een colon-rectumcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 2005;149:1792-8.
13. [www.VIKCnet.nl](http://www.VIKCnet.nl)
14. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, Lee TY, Bodmer D, Hoenselaar E, Hendriks-Cornelissen SJ, Tsui WY, Kong CK, Brunner HG, van Kessel AG, Yuen ST, van Krieken JH, Leung SY, Hoogerbrugge N. Heritable somatic methylation and inactivation of *MSH2* in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of *TACSTD1*. *Nat Genet.* 2009;41:112-7.

