



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Omgaan met erfelijke kanker: de weg van research naar praktijk

Asperen, C.J. van

Citation

Asperen, C. J. van. (2025). Omgaan met erfelijke kanker: de weg van research naar praktijk. In .
Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4261521>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4261521>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. C.J. van Asperen

Omgaan met erfelijke kanker: de weg van research naar praktijk



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Omgaan met erfelijke kanker: de weg van research naar praktijk

Rede uitgesproken door

Prof. dr. C.J. van Asperen

ter gelegenheid van haar afscheid als

hoogleraar in de Klinische Genetica,

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 5 september 2025



Universiteit
Leiden

Geacht bestuur van het LUMC, beste collega's, gewaardeerde toehoorders,

In dit bijzondere jaar dat de Universiteit Leiden haar 450-jarig bestaan viert, is het nuttig om ons te realiseren dat het medisch specialisme Klinische Genetica nu pas 38 jaar bestaat binnen de Geneeskunde. Een jong specialisme dus, waarin ik ook al die tijd werkzaam ben geweest en waarop ik vandaag wil terugblikken en vooruitkijken.

Klinische Genetica

Klinische Genetica was aanvankelijk vooral gericht op kindergeneeskunde en prenatale diagnostiek. Belangrijke ontwikkelingen binnen dit vak hebben zich in de jaren negentig van de vorige eeuw voltrokken met het ontdekken van verschillende genen waarvoor diagnostiek mogelijk was. Onder andere voor aanleg en ontwikkeling, erfelijke neurologische ziekten, erfelijke hartziekten maar ook erfelijke vormen van kanker.

Nu 30 jaar later, een generatie om in geneticatermen te spreken, is het aantal verwijzingen over de volle breedte enorm toegenomen tot ruim 50.000 per jaar verdeeld over de acht afdelingen Klinische Genetica in Nederland, gevestigd in de zeven universitaire medische centra en het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis. Deze afdelingen zijn dus door de jaren heen enorm gegroeid in aantal stafleden en daarnaast zijn er ook genetisch consultants, physician assistants en arts-assistenten aanwezig om het grote aantal verzoeken voor erfelijkheidsadvies uit te voeren. Uiteraard kan dat alleen maar in samenwerking met de laboratoriumspecialisten klinische genetica en de analisten die de genetische diagnostiek uitvoeren.

Er zijn binnen de Klinische Genetica subspecialisaties ontstaan en vanaf 1995 heb ik mij verder toegelegd op de oncogenetica, de erfelijke vormen van kanker.

Oncogenetica

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 DNA-onderzoek aangetoond kunnen worden, zijn borst- en eierstokkanker, darmkanker en melanoom.

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.

In mijn oratie getiteld *Advies geven en keuzes laten, omgaan met erfelijke kanker* uitgesproken in 2013, heb ik een aantal knelpunten genoemd [1]:

- Ten eerste de onderverwijzing voor erfelijkheidsonderzoek, dus lang niet alle personen die voor verwijzing in aanmerking komen worden verwezen.
- En verder ook een aantal belemmerende factoren: praktische problemen zoals het niet standaard

opnemen van een familieanamnese door artsen, onvoldoende ondersteuning in het elektronisch patiëntendossier (EPD) voor noteren familieanamnese. En emotionele factoren die belemmerend werken naast angst voor problemen met verzekeringen.

Ik zal nu verder ingaan op een aantal van deze knelpunten om te zien waar wij nu staan en zal daarbij vooral ingaan op erfelijke borst- en/of eierstokkanker.

Knelpunten: hoe worden de juiste personen verwezen?

Op de afdelingen Klinische Genetica worden in Nederland meer dan 10.000 counselingen per jaar verricht die te maken hebben met een aanleg voor borstkanker in de familie. Verwijzing vindt plaats volgens indicaties die zijn beschreven in de landelijke FMS Richtlijn Borstkanker [2]. Hoewel het aantal verwijzingen nog steeds toeneemt, worden helaas nog steeds niet alle personen die daarvoor in aanmerking komen verwezen. Op basis van studies van prof. Margreet Ausems blijkt dat slechts met 60% van de borstkankerpatiënten die hiervoor in aanmerking kwamen verwijzing werd besproken [3]. Ook heeft zij aangetoond dat met name patiënten met een lagere economische status en/of migratieachtergrond ondervertegenwoordigd zijn [4,5].

Maar de wachtlijsten bij alle afdelingen Klinische Genetica zijn al erg lang, een half jaar is geen uitzondering. Er is de afgelopen jaren op verschillende manieren gewerkt om die situatie te verbeteren. Vanuit het LUMC is bijvoorbeeld al eerder goede ervaring opgedaan met tumor-first benadering bij eierstokkanker. Hierbij wordt genetisch onderzoek in de tumor uitgevoerd als voorselectie vóór een eventuele verwijzing naar de Klinische Genetica. Dit project werd succesvol uitgevoerd door samenwerking tussen de afdelingen Klinische Genetica, Pathologie en Humane Genetica in het LUMC [6]. Mede ook door het landelijke implementatieproject van Prof. Hoogerbrugge uit Nijmegen wordt deze werkwijze waarbij

in een specifieke groep tumoren van de eierstok standaard wordt gekeken naar erfelijke veranderingen, nu ook landelijk toegepast [7].

Een andere mogelijkheid om de wachtlijsten van de klinische genetica te beperken is de zogenaamde *mainstreaming*, daarbij wordt de indicatie voor erfelijkheidsonderzoek gesteld door de niet-klinisch genetische zorgprofessionals zoals mammacare verpleegkundigen of medisch oncoloog. Die kunnen dan ook zelf bloed voor erfelijkheidsonderzoek afnemen en insturen naar een afdeling Klinische Genetica voor DNA-onderzoek voor aanleg op erfelijke borstkanker.

Bij personen die volgens de indicaties van de richtlijn Borstkanker worden verwezen met een verdenking op erfelijke borstkanker, wordt bij DNA onderzoek binnen deze hele groep in ongeveer 10% een erfelijke oorzaak vastgesteld, een zogenaamde pathogene erfelijke variant in een van de borstkankergenen. Dit betekent dat ongeveer 90% van de DNA testen een negatieve opbrengst kent, dus daar wordt geen oorzaak gevonden voor de borstkanker in de familie. Inmiddels worden bij DNA-onderzoek voor erfelijkheidsonderzoek naar erfelijke borstkanker nu standaard een tiental genen getest waarbij tenminste de genen BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM en CHEK2 worden onderzocht.

Ook weten we dat er pathogene erfelijke varianten in borstkankergenen voorkomen bij borstkankerpatiënten die niet aan de verwijscriteria voldoen. Dat wordt benadrukt in de onlangs gepubliceerde ASCO richtlijn, die stelt dat erfelijkheidsonderzoek juist nog verder moet worden uitgebreid naar een bredere groep nieuw gediagnosticeerde borstkankerpatiënten onder de 65 jaar [8].

Het LUMC is nu Expertisecentrum op het gebied van erfelijke tumoren, daarvoor is het nodig dat er een goede interactie is tussen de research en de kliniek. Het LUMC heeft gekozen om te participeren in Borstkankerzorg Leiden,

een samenwerking met het Alrijne ziekenhuis. Dit najaar worden de eerste patiënten voor borstkankerdiagnostiek hiervoor ontvangen op locatie Alrijne te Leiden. Om de erkenning als expertisecentrum te behouden is het noodzakelijk om het uitstekende onderzoeksportfolio op dit terrein vanuit het LUMC te continueren en een goede koppeling te maken tussen research en kliniek. Binnen het Borstkankercentrum Leiden kan verder gewerkt worden aan deze interactie en ik ben de Raad van Bestuur dan ook erkentelijk voor toegekende vernieuwingsgelden. Er zullen prescreeningstesten worden ontwikkeld om patiënten met hoog risico op erfelijke borstkanker te detecteren. Een van de mogelijkheden is het opzetten van een brede voorselectie voor erfelijkheidsonderzoek bij alle borstkankerpatiënten en geïnspireerd door het model bij eierstokkanker, eerst de tumoren te testen. Een project dat ik graag overdraag aan dr. Setareh Moghadasi en prof. Tjalling Bosse.

Naast het feit dat niet alle personen die voor erfelijkheidsonderzoek in aanmerking komen worden verwezen, is er dus ook het belang van uitbreiden van de inclusiecriteria. Ook vraagt het informeren van familieleden, indien een erfelijke vorm van kanker is vastgesteld, aandacht en ondersteuning. Aandacht voor ongelijkheid in de toegang tot de zorg is belangrijk. Het is goed dat deze belemmerende factoren rond de Klinisch Genetische oncogenetische zorg ook de aandacht hebben gekregen van het KWF. Het KWF heeft daar recent een subsidieronde voor geopend waarvoor nu in samenspraak met de patiëntenorganisatie Stichting Erfelijke Kanker Nederland een aanvraag vanuit het Klinisch Genetisch veld is gedaan.

Belemmerende factoren en implementatie

Een andere belangrijke vraag is: 'Hoe kunnen wetenschappelijk bewezen innovaties en richtlijnen daadwerkelijk en succesvol worden ingevoerd in de praktijk?'

Simpeler gezegd: 'Hoe breng je nieuwe ontwikkelingen naar de spreekkamer van een afdeling Klinische Genetica?'

De jaren 90 van de vorige eeuw

De eerste stap na de identificatie van de borstkankergenen BRCA1 en BRCA2 in het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw ging voorspoedig. Er werd snel genetische diagnostiek aangeboden vanuit alle afdelingen Klinische Genetica voor erfelijke kanker. Vanuit het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis werd ik in 1995 vanuit het AMC uitgenodigd om met mijn collega dr. Fred Menko, klinisch geneticus aan de VU de Polikliniek Familiaire Tumoren op te zetten. Vanuit het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis/ Nederlands Kanker Instituut was er meteen ook aandacht voor een goede registratie van data en risicofactoren. Prof. Floor van Leeuwen en dr. Matti Rookus hebben een succesvol en goed georganiseerd research netwerk opgezet, de 'Hebon': HEreditair Borst- en eierstokkanker Onderzoek Nederland. Dit dient nog steeds als basis voor een zeer goede landelijke samenwerking in dit onderzoeksveld. Vele Hebon Onderzoeksprojecten (HOPs) hebben inmiddels geleid tot duidelijke resultaten, waarvan ik er bij twee intensief betrokken ben geweest [9,10].

5

Na mijn overstap naar Leiden in 1996 werd ik op de polikliniek Klinische Genetica geconfronteerd met toenemende aantallen vrouwen uit borstkankerfamilies die wilden weten of zij zelf ook een verhoogd risico op borstkanker hadden en of extra screening op borstkanker nodig was, eerder dan het standaard bevolkingsonderzoek. Het belang van een uniforme en gestandaardiseerde risicoberekening was mij al snel duidelijk en was ook de basis voor mijn promotie in 2004.

Risicoberekening in borstkankerfamilies

Binnen de Klinische Genetica wordt dus advies gegeven aan vrouwen uit borstkanker-families. Afhankelijk van de belasting

in de familie worden, ook als er geen erfelijke oorzaak is vastgesteld met DNA-onderzoek, nog wel adviezen gegeven aan zussen en dochters voor screening van de borsten buiten het bevolkingsonderzoek. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een risicomodel.

Er bestaan verschillende risicomodellen of algoritmes voor schatting van het individuele borstkankerrisico [11]. Aanvankelijk werd het Claus model veel gebruikt, waarin ook een modificatie door mij werd aangebracht in het kader van mijn promotieonderzoek samen met mijn begeleiders op dit onderwerp, prof. Hans van Houwelingen en prof. Truuske de Bock [12]. Maar thans is het meest uitgebreide en best gevalideerde model het BOADICEA model (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) die ook beschikbaar is via de online CanRisktool (www.canrisk.org) [13,14]. CanRisk, dat een afkorting is van cancer risk, en ontwikkeld is aan de Universiteit van Cambridge, kan een lifetime borstkankerrisico berekenen aan de hand van meerdere variabelen. Zoals de uitkomst van de DNA-test voor de borstkankergenen, familiegeschiedenis (stamboom), borstdensiteit en andere persoonlijke risicofactoren zoals leefstijl, reproductieve en hormonale factoren. CanRisk is online beschikbaar in Nederland en wordt al gebruikt op alle afdelingen Klinische Genetica.

Het gebruik van deze gepersonaliseerde risicoberekening in vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker leidt tot een effectievere en meer toegepaste screening en mogelijk tot kostenbesparing door de juiste zorg aan de juiste vrouw te geven.

De eerste publicaties over CanRisk zijn rond 2020 verschenen dan mag je toch verwachten dat zo'n 5 jaar later dit model met *al* zijn mogelijkheden wordt toegepast in de spreekkamer?

Helaas is dat nog niet het geval. CanRisk wordt op grote schaal toegepast ook in Nederland bij de afdelingen Klinische

Genetica om vrouwen een screeningsadvies te geven. Maar de toepassing kan nog veel beter en er zouden nog meer variabelen kunnen worden gebruikt.

Als we kijken naar de factoren die een optimale toepassing belemmeren dan is dat nog een aardige lijst, helaas. Een van de belangrijkste belemmerende factoren is dat het gebruik van de CanRisk tool tijdrovend is. Extra IT aanpassingen zouden het gebruik gemakkelijker kunnen maken. Er moet aandacht zijn voor educatie bij de gebruikers want er moet op uniforme wijze gebruik gemaakt worden van het model. Een vrouw die advies vraagt in Groningen, zou hetzelfde advies moeten krijgen in Leiden bijvoorbeeld. Er moet aandacht zijn voor de communicatie over de uitslagen in de spreekkamer en binnen families. Het kan zijn dat bij een gepersonaliseerde risicoberekening twee zussen ieder een ander screeningsadvies krijgen. Dat moet goed worden uitgelegd. Een vraag die zich aandient is: gaan in de nabije toekomst de screeningspoli's zelf ook deze risicoberekeningen uitvoeren om de borstkankerscreening in de hoog-risico groep verder te optimaliseren? Het streven is gepersonaliseerde risicoschatting in de borstkankerfamilies voor langdurig gebruik beschikbaar te maken.

Dergelijke grote aanpassingen van de werkwijze vragen om een apart implementatietraject. Gelukkig is hiervoor een KWF subsidie ontvangen voor een landelijk implementatie project binnen de acht afdelingen Klinische Genetica van deze CanRisk tool voor gepersonaliseerde risicoschatting. Samen met een enthousiast team zal ik leiding geven aan dit project. En inmiddels is het project gestart met onder andere een arts-onderzoeker en projectcoördinator die daadwerkelijk aan de slag gaan met deze implementatie.

Dus hoewel dit mijn afscheidscollege is, zal ik zelf voor één dag per week betrokken blijven als project leader en eindverantwoordelijke voor dit project.

Implementation research

Het verschil tussen de al aanwezige en reeds gepubliceerde kennis en de toepassing in de klinische praktijk is soms nog groot. Dit wordt ook wel de *knowledge-practice gap* genoemd en dan komen we bij het onderwerp van de implementatie. In de praktijk blijkt vaak dat bewezen effectieve interventies toch niet worden toegepast, bijvoorbeeld door gebrek aan tijd of middelen, onvoldoende scholing van zorgverleners of weerstand tegen verandering.

Implementatie research maakt deze barrières inzichtelijk en onderzoekt hoe evidence-based interventies effectief geïmplementeerd kunnen worden. Welke factoren kunnen de implementatie bevorderen of belemmeren (zoals gedrag, organisatie, beleid)? En welke strategieën helpen om zorginterventies duurzaam en schaalbaar in de praktijk te brengen.

Dit is dus essentieel in een tijd van toenemende druk op de gezondheidszorg [15,16].

Samenvattend speelt implementatie research een cruciale rol in het effectief overbrengen van wetenschappelijke kennis naar de medische praktijk.

Ik ben dan ook erg blij dat voor het CanRisk project er samenwerking is met dr. Leti van Bodegom-Vos, implementatiedeskundige van de afdeling Medische Besliskunde in het LUMC.

Polygene Risico Score (PRS)

Terug naar de klinisch genetische praktijk en het berekenen van het risico in borstkankerfamilies. Naast de borstkankergenen zelf, zoals BRCA1 en BRCA2, waarin ziekteveroorzakende genveranderingen dominant kunnen overerven weten we sinds een aantal jaren dat het risico op

borstkanker wordt bepaald door vaak voorkomende DNA-varianten (risico-allelen). Deze risico-allelen geven ieder een licht verhoogde kans op borstkanker. Momenteel zijn er daar ongeveer 350 van bekend, verantwoordelijk voor $\pm 20\%$ van het familiair relatief risico, maar vermoedelijk gaat het om een veelvoud hiervan die de komende jaren naar verwachting nog ontdekt zullen worden. Iedere vrouw draagt enkele tientallen van deze DNA-varianten, maar sommige vrouwen dragen er zoveel dat hun borstkankerrisico ten opzichte van de gemiddelde vrouw sterk verhoogd is. Anderen dragen er zo weinig dat zij juist een lager-dan-gemiddeld risico hebben. De zogenaamde Polygene Risico Score (PRS) is een optelsom van de risico's van al deze DNA-varianten en kan dus per vrouw sterk verschillen.

Deze PRS kan ook worden gebruikt als één van de variabelen voor gebruik in het CanRisk risicomodel voor het berekenen van het gepersonaliseerde borstkankerrisico. Sinds de eerste publicatie daarover door dr. Nasim Mavaddat in 2019, namens een groot internationaal consortium onder leiding van Prof. Douglas Easton, is er veel aanvullend onderzoek verricht. Ook in onze eigen groep door Prof. Peter Devilee samen met dr. Inge Lakeman en mijzelf [17-19].

Helaas is de weg naar de implementatie in de dagelijkse routine van DNA-diagnostiek, waarbij deze DNA-varianten en dus de PRS bepaald kan worden, weerbarstig en wordt de PRS nog steeds niet overal standaard aangeboden. De redenen zijn begrijpelijk, tijd vinden voor ontwikkeling en validatie is niet eenvoudig binnen een diagnostieklab. Ook hier zou een landelijk implementatieproject bijvoorbeeld bij kunnen helpen.

Richtlijn erfelijke tumoren

Een voorbeeld waar interactie tussen wetenschappelijke bevindingen en de klinische praktijk goed werkt is te vinden in een aantal recente richtlijnen op het gebied van erfelijke tumoren. De landelijke richtlijn Borstkanker is onlangs

uitgebreid met vernieuwde informatie over indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek. Hiervoor is recente literatuur gebruikt waarin vaak specifiek Nederlandse studies zijn verwerkt. Ook in de vernieuwde richtlijn Erfelijke Darmkanker, waarin een breed multidisciplinair team onder voorzitterschap van mijn collega klinisch geneticus dr. Maartje Nielsen, veel recente informatie van haar promovendi uit ons eigen oncogenetica team heeft verwerkt. Tevens zien we in deze landelijke richtlijnen op het gebied van erfelijke tumoren waardevolle input van andere collega's uit ons land: erfelijke tumoren zijn een sterk onderzoeksveld in Nederland.

Hoewel de nieuwe richtlijnen er goed uitzien is dat op zich ook nog geen garantie dat ze ook volledig toegepast gaan worden in de spreekkamer. Om daar meer controle op uit te oefenen zijn indicatoren een nuttig instrument. Een indicator is een meetbaar element om medisch handelen inzichtelijk te maken, dus bijvoorbeeld: hoe vaak wordt er advies gegeven volgens een bepaalde richtlijn binnen een groep patiënten waar dat voor van belang is? Voor de Vereniging Klinische Genetica Nederland heb ik destijds als voorzitter van de Commissie Kwaliteit samen met collega's in het land aan de ontwikkeling en implementatie van een integraal kwaliteitssysteem gewerkt dat nog steeds wordt toegepast. Hierbij gaat het naast kwaliteitsvisities en richtlijnontwikkeling voor de VKGN, ook om indicatorenontwikkeling.

Juist ook deze indicatoren zijn een goed hulpmiddel om implementatie van nieuwe ontwikkelingen en nieuwe werkwijzen in de zorg te stimuleren.

Met bovengenoemde voorbeelden heb ik willen aangeven dat de weg tussen de eerste publicaties en het daadwerkelijk toepassen in de spreekkamer soms nog erg lang is. Dat wordt breed erkend, wel zou het goed zijn daar soms sneller op te anticiperen en specifiek implementatie-ondersteuning voor aan te vragen.

Samenwerken is het sleutelwoord

Als ik nu terugkijk op het vakgebied Klinische Genetica zie ik een vakgebied waarin de mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling sterk zijn toegenomen, mede door de invoering van next generation sequencing (NGS), waardoor dit vak een steeds prominentere plaats inneemt binnen de geneeskunde. Het vakgebied heeft te maken met vele aspecten van ethische, psychosociale, medisch inhoudelijke, preventieve, communicatieve en fundamentele aard.

Daardoor zijn er ook veel inspirerende samenwerkingen met andere afdelingen en instituten

Dat start met de DNA-analyse door de laboratoriumspecialisten. Overleg over DNA-varianten tussen de afdelingen Klinische Genetica en Pathologie zijn noodzakelijk voor kwalitatief goede uitslagen. Overleg met de afdeling Humane Genetica heeft vele researchmogelijkheden gegeven voor nadere classificatie van DNA-varianten in borstkankergenen. Een goed voorbeeld daarvan is de CRAFT-studie geleid door dr. Maaikje Vreeswijk en de bijdragen die vanuit het LUMC gedaan worden aan het ENIGMA consortium [20,21]. En daarnaast is natuurlijk de samenwerking met de afdeling Biomedical Data Science belangrijk.

Na het vaststellen van een verhoogd risico op kanker is het multidisciplinair behandelteam van klinische afdelingen in het LUMC essentieel voor surveillance en screening. Voor erfelijke borst en/of eierstokkanker gaat dat om de afdelingen Heelkunde, Gynaecologie en Radiologie. En voor de diagnostiek en behandeling ook de afdelingen Pathologie en Medische Oncologie.

In het LUMC zijn verschillende expertisecentra waarvan een aantal worden gecoördineerd door de afdeling Klinische Genetica die ook weer een Europese samenwerking hebben

middels het European Reference Network afgekort tot ERN. Voor de erfelijke tumoren zijn het expertisecentrum erfelijke borstkanker, erfelijke darmkanker en het door prof. Remco van Doorn van de afdeling Dermatologie gecoördineerde expertisecentrum erfelijk melanoom lid van ERN GENTURIS.

Goede registraties vragen ook goede samenwerking: de Hebon heb ik al genoemd maar ook Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) en de NESTOR database kunnen dienen voor verdere onderzoeksprojecten en uiteindelijk de patiëntenzorg binnen de oncogenetica ten goede komen.

Zo heb ik u willen schetsen dat Klinische Genetica zich in zijn nog korte bestaan voorspoedig heeft ontwikkeld, aan de hand van wat wij nu kunnen bieden aan mensen met een erfelijk risico op kanker en dat dit verder verbeterd kan worden als wij erin slagen om alle mogelijkheden ook echt te implementeren in de praktijk.

Dankwoord

Na 38 jaar werkzaam te zijn geweest in dit boeiende vakgebied van de Klinische Genetica mag ik ook terugkijken op samenwerking met heel veel mensen, slechts enkelen kan ik hier bedanken.

De bestuurders van de universiteit en het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Het bestuur van Divisie 4 dank ik voor de ondersteuning. Met de collega's in Divisie 4 was het plezierig samenwerken, in het bijzonder prof. Silvère van der Maarel afdelingshoofd van de afdeling Humane Genetica, thans ook voorzitter van Divisie 4.

Graag wil ik het bestuur danken voor de mogelijkheden die ik de afgelopen jaren heb gekregen een andere invulling te kunnen geven aan mijn functie na het beëindigen van mijn rol als afdelingshoofd. En nu ook voor de mogelijkheid om

nog met een kleine aanstelling verder te werken aan het implementatieproject.

De collega's van de afdeling Klinische Genetica waarvan ik 10 jaar afdelingshoofd ben geweest dank ik voor hun enorme gedrevenheid voor patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs. Het gaat hierbij om alle medewerkers van de secretariaten, de polikliniek en het laboratorium.

De collega's van het oncogenetica team dank ik voor de intensieve samenwerking. Daarbij ben ik blij dat de jonge collega's dr. Setareh Moghadasi en dr. Inge Lakeman ook het wetenschappelijk onderzoek naar erfelijke borst- en eierstokkanker gaan voortzetten.

De landelijke collega's van de Werkgroep Klinische Oncogenetica en de Hebon stuurgroep dank ik voor de goede samenwerking.

Voor het wetenschappelijk onderzoek dank ik prof. Peter Devilee, tevens voorzitter Hebon stuurgroep, voor de altijd inspirerende gesprekken.

Prof. Marjanka Schmidt en Prof. Eveline Bleiker, die als hoogleraar vanuit het Nederlands Kanker Instituut aan de afdeling Klinische Genetica in het LUMC verbonden zijn, dank ik voor de unieke verbinding die zij leggen tussen deze twee instituten.

De afgelopen jaren heb ik vele studenten en promovendi mogen ontmoeten en begeleiden. Ik ben altijd weer onder de indruk van het enthousiasme en leergierigheid, dat houdt ons allen scherp.

Hooggeleerde Martijn Breuning dank voor de lange periode dat wij samengewerkt hebben als afdelingshoofd en sectiehoofd en als mijn promotor.

Hooggeleerde Gijs Santen, over twee weken mag jij hier staan om je ambt als hoogleraar in de Klinische Genetica in het openbaar te aanvaarden. Dank dat jij nu alweer ruim twee jaar op inspirerende wijze leiding geeft aan de afdeling Klinische Genetica en voor de plezierige samenwerking.

Maar mijn grootste dank gaat uit naar mijn ouders waarvan mijn moeder er nog steeds bij is, onze kinderen Claudia en Leon met hun partners David en Emily en naar Louis.

Lieve Louis, vanaf onze eerste ontmoeting in het Amsterdamse Wilhelmina Gasthuis tot aan de Leidse Academie, heb je mij altijd gesteund en de ruimte gegeven om dit werk te doen.

Dit naast je eigen werk, waar jij ons nu over gaat vertellen.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Van Asperen CJ. Omgaan met erfelijke kanker: advies geven en keuzes laten. Oratie Universiteit Leiden, 24 mei 2013, pdf-versie op te vragen bij de auteur.
2. Richtlijnen database, Borstkanker – zie: <https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/startpagina - borstkanker.html>
3. Bokkers K, Bleiker EMA, Velthuisen ME, Koelemij R, Burgmans JPI, Klinkenbijl JH, et al. Patients' experiences with pre-test genetic counseling provided by breast cancer healthcare professionals: Results from a large prospective multicenter study. *Breast*. 2023;69:349-57. doi: 10.1016/j.breast.2023.03.017. PMID: 37018966
4. Van der Giessen JAM, van Dulmen S, Velthuisen ME, van den Muijsenbergh M, van Engelen K, Collée M, et al. Effect of a health literacy training program for surgical oncologists and specialized nurses on disparities in referral to breast cancer genetic testing. *Breast*. 2021;58:80-7. doi: 10.1016/j.breast.2021.04.008. PMID: 33933926
5. Van der Giessen JAM, van Riel E, Velthuisen ME, van Dulmen AM, Ausems M. Referral to cancer genetic counseling: do migrant status and patients' educational background matter? *J Community Genet*. 2017;8:303-10. doi: 10.1007/s12687-017-0326-4. PMID: 28868568
6. De Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, Ter Haar NT, Baalbergen A, Bos MEMM, Kagie MJ, Vreeswijk MPG, Gaarenstroom KN, Kroep JR, Smit VTHBM, Bosse T, van Wezel T, van Asperen CJ. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. *J Mol Diagn*. 2018;20:600-611. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.05.005. PMID: 29936257
7. Witjes VM, de Hullu JA, Hermkens DMA, Smolders YHCM, Swillens JEM, Slob SL, Bosse T, Mourits MJE, Ausems MGEM; Tumor-First Implementation Group; Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N. Nationwide implementation and evaluation of the Tumor-First workflow for genetic testing in ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 2025;157:504-512. doi: 10.1002/ijc.35440. PMID: 40240123
8. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2024;42:584-604. doi: 10.1200/JCO.23.02225. PMID: 38175972
9. Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42:711-9. doi: 10.1136/jmg.2004.028829. PMID: 16141007
10. De Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, Oosting J, de Hullu JA, Mourits MJE, Gómez Garcia EB, Ausems MGEM, Margriet Collée J, van Engelen K, van de Beek I; Hebon Group; Smit VTHBM, Rookus MA, de Bock GH, van Leeuwen FE, Bosse T, Dekkers OM, van Asperen CJ. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:1203-1211. doi: 10.1093/jnci/djab036. PMID: 33710348
11. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, Griffin M, Hughes KS. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164:263-284. doi: 10.1007/s10549-017-4247-z. PMID: 28444533
12. Van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, van Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, van Houwelingen JC, de Bock GH. Risk estimation for healthy women from

- breast cancer families: new insights and new strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:87-93. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0090. PMID: 14744738
13. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Babb de Villiers C, Izquierdo A, Simard J, Schmidt MK, Walter FM, Chatterjee N, Garcia-Closas M, Tischkowitz M, Pharoah P, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med.* 2019;21:1708-1718. doi: 10.1038/s41436-018-0406-9. PMID: 30643217
 14. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, Roberts J, Ruston R, Walter FM, Tischkowitz M, Easton DF, Antoniou AC. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30:469-473. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1319. PMID: 33335023;
 15. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. *Med J Aust.* 2004;180:S57-60. doi: 10.5694/j.1326-5377.2004.tb05948.x. PMID: 15012583.
 16. Peters DH, Adam T, Alonge O, Agyepong IA, Tran N. Implementation research: what it is and how to do it. *BMJ.* 2013;347:f6753. doi: 10.1136/bmj.f6753. PMID: 24259324.
 17. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, ...Easton DF. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet.* 2019;104:21-34. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.002. PMID: 30554720
 18. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, Ruiter R, Stricker BH, Wijnant SRA, Kavousi M, Antoniou AC, Schmidt MK, Uitterlinden AG, van Rooij J, Devilee P. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med.* 2020;22:1803-1811. doi: 10.1038/s41436-020-0884-4. PMID: 32624571
 19. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo MDM, Lee A, Celosse N, Braspenning ME, van Engelen K, van de Beek I, van der Hout AH, Gómez García EB, Mensenkamp AR, Ausems MGEM, Hoening MJ, Adank MA, Hollestelle A, Schmidt MK, van Asperen CJ, Devilee P. Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *J Med Genet.* 2023;60:327-336. doi: 10.1136/jmg-2022-108502. PMID: 36137616
 20. Moghadasi S, Eccles DM, Devilee P, Vreeswijk MP, van Asperen CJ. Classification and Clinical Management of Variants of Uncertain Significance in High Penetrance Cancer Predisposition Genes. *Hum Mutat.* 2016;37:331-6. doi: 10.1002/humu.22956. PMID: 26777316
 21. Mesman RLS, Calléja FMGR, Hendriks G, Morolli B, Misovic B, Devilee P, van Asperen CJ, Vrieling H, Vreeswijk MPG. The functional impact of variants of uncertain significance in BRCA2. *Genet Med.* 2019;21:293-302. doi: 10.1038/s41436-018-0052-2. PMID: 29988080



Christi van Asperen (1961) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en specialiseerde zich in de Klinische Genetica aan het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC). Vanaf 1996 is zij werkzaam in Leiden. Zij werd in 2001 sectiehoofd van de Polikliniek Klinische Genetica en promoveerde in 2004 op het onderwerp risicoberekening in borstkankerfamilies. In 2012 werd zij aan de Universiteit Leiden benoemd tot hoogleraar in de Klinische Genetica. Van 2012 tot 2023 was zij afdelingshoofd van de afdeling Klinische Genetica in het LUMC. Sinds 2023 vervult zij op deze afdeling de functie van hoogleraar-medisch specialist met focus op implementatie-onderzoek van erfelijke borstkanker en adviesfuncties. Zij is lid van de Commissie Wetenschappelijke Integriteit Universiteit Leiden en LUMC en van de ESHG Eurogentest Committee.

Deze afscheidsrede bespreekt hoe binnen het jonge medisch specialisme Klinische Genetica de oncogenetica zich heeft ontwikkeld. Hierbij wordt advies gegeven over erfelijke vormen van kanker ten aanzien van risico's en mogelijkheden voor preventie. Hoewel inmiddels veel artsen patiënten verwijzen voor deze vorm van erfelijkheidsonderzoek, zijn er ook nog knelpunten. Niet iedereen voor wie dit belangrijk is wordt nu verwezen bij erfelijke borst- of eierstokkanker. De advisering kan nog verbeteren door het invoeren van bewezen wetenschappelijke innovaties in de klinische praktijk doch hiervoor is gerichte implementatie research noodzakelijk.

Voor het vakgebied Klinische Genetica zijn de mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling sterk toegenomen, waardoor dit vak een steeds prominentere plaats inneemt binnen de geneeskunde. Het vakgebied heeft te maken met vele aspecten van ethische, psychosociale, medisch inhoudelijke, preventieve, communicatieve en fundamentele aard. Daardoor zijn inspirerende samenwerkingen met andere afdelingen en instituten een typisch kenmerk van dit vakgebied.

