

# Netwerken rond ontspoorde genen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. MARJOLIJN LIGTENBERG

in au  
gurele  
rede

*change perspective*

Radboud Universiteit



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. MARJOLIJN LIGTENBERG



Bij de behandeling van patiënten met kanker spelen erfelijke aanleg en tumorspecifieke genetische kenmerken een steeds grotere rol. Het herkennen van een erfelijke aanleg helpt om kanker te voorkomen of in een vroeg stadium op te sporen. Daarnaast worden de erfelijke aanleg

en tumorspecifieke genetische veranderingen steeds vaker gebruikt bij de keuze van therapie, bijvoorbeeld voor de inzet van nieuwe kankermedicijnen. Snel voortschrijdende technologische ontwikkelingen in het identificeren en detecteren van deze tumorgenetische kenmerken gaan gepaard met toenemende kennis over het benutten van deze informatie ten behoeve van de patiënt. Multidisciplinaire samenwerking, optimalisatie en evaluatie van diagnostische mogelijkheden zijn essentieel om patiënten doelmatig te helpen.

Marjolijn Ligtenberg (1962) studeerde Biologie aan de Universiteit Utrecht. In 1991 promoveerde ze aan de Universiteit van Amsterdam op onderzoek naar de genetische achtergrond en functie van een tumormarker.

In 1993 kwam ze als postdoctoraal onderzoeker naar de afdeling Genetica van het Radboudumc. Kort daarna breidde zij haar werkzaamheden uit naar de afdeling Pathologie en richtte zij zich op het identificeren en gebruiken van tumorgenetische markers voor de gepersonaliseerde kankerzorg. Ligtenberg is hoofd van het interdepartementale Laboratorium Tumorgenetica in het Radboudumc, waar de diagnostiek van erfelijke kanker en tumorspecifieke genetische kenmerken is geïntegreerd. Sinds 1 juni 2017 is zij hoogleraar Moleculaire Tumorgenetica aan de Radboud Universiteit.

Radboud Universiteit



## NETWERKEN ROND ONTSPORDE GENEN



## **Netwerken rond ontspoorde genen**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Moleculaire Tumorgenetica van de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 23 maart 2018*

**door prof. dr. Marjolijn Ligtenberg**

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print  
Fotografie omslag: Bert Beelen  
Illustratie: JM Bakker, Scicomvisuals



© Prof. dr. Marjolijn Ligtenberg, 2018

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.

*Mijnheer de rector magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,  
Beste familie, vrienden en collega's,*

Kanker is een akelige ziekte. Eén op de drie mensen krijgt ooit kanker ([www.kwf.nl](http://www.kwf.nl)). Gelukkig zijn er steeds meer opties om deze ziekte de baas te worden. De kans op overleving is afhankelijk van het type kanker en is vooral hoog wanneer de ziekte tijdig wordt ontdekt. Daar ligt de grote meerwaarde van de bevolkingsonderzoeken naar baarmoederhals-, borst- en darmkanker, waarvoor mensen in aanmerking komen op basis van leeftijd. Maar ook het herkennen van een sterke erfelijke aanleg voor kanker draagt bij aan het tijdig ontdekken of voorkomen van de ziekte. Mensen met een erfelijke aanleg voor kanker kunnen profiteren van preventieve maatregelen en steeds vaker is deze aanleg van belang voor de optimale keuze van behandeling. Bij mensen zonder een erfelijke aanleg spelen genetische veranderingen die alleen in de tumor aanwezig zijn, ook steeds vaker een rol bij de keuze van behandeling. Bijvoorbeeld voor het inzetten van nieuwe kankermedicijnen.

Maar hoe ontstaat kanker eigenlijk? Welke rol spelen onze genen en veranderingen in het DNA daarbij? Hoe kunnen we deze kennis benutten in de medische zorg? Dat zijn de belangrijkste vragen op het terrein van de moleculaire tumorgenetica.

#### ONTSPOORDE GENEN ALS BASIS VOOR KANKER

In alle cellen van ons lichaam bevindt zich DNA: het codeboek van ons leven. DNA is een extreem groot molecuul en bevat vier verschillende bouwstenen die kortweg worden aangeduid met A, C, T of G. De volgorde van deze bouwstenen bepaalt de boodschap die in het DNA is verpakt. De drie miljard bouwstenen in het menselijk DNA bevatten de code voor ongeveer 20.000 genen. In iedere cel hebben we twee sets van deze genen, één afkomstig van de zaadcel van vader en één afkomstig van de eicel van moeder. Ieder gen codeert voor een eiwit dat een specifieke functie uitoefent. De activiteit van de verschillende genen is in ieder type cel verschillend, waardoor deze celtypes verschillende eigenschappen hebben. Zo zijn bijvoorbeeld de eigenschappen van darmcellen heel anders dan die van hartcellen. Deze eigenschappen zijn dus het resultaat van een strak gereguleerd samenspel van alle genen.

De cellen doen er alles aan om de volgorde van de bouwstenen van het DNA intact te houden. Bij iedere celdeling wordt de volgorde nauwkeurig gekopieerd en gecontroleerd. Helaas sluipen er zo af en toe fouten in, veranderen één of meer bouwstenen en daarmee de code van het DNA. Het kan zijn dat daardoor een veranderd eiwit wordt gevormd, te veel eiwit wordt gemaakt of een bepaald eiwit juist helemaal niet meer wordt gemaakt. Sommige van die fouten leiden tot een groeivoordeel voor de cel. Kanker ontstaat wanneer er in één cel te veel fouten zitten die de deling van cellen bevorderen. Ook zit er vaak een fout in een gen dat zorgt voor de stabiliteit van het DNA. Binnen de moleculaire tumorgenetica richten wij ons op het detecteren en interpreteren

van dergelijke DNA-afwijkingen, ook wel mutaties genoemd en het gebruik van deze kennis voor het optimaliseren van de behandeling van kanker.

#### ONTSPORDE GENEN EN EEN ERFELIJKE AANLEG VOOR KANKER

Mensen met een erfelijke aanleg voor kanker hebben in al hun lichaamscellen een mutatie in het DNA, die een ontregelde celdeling teweeg kan brengen: zij hebben een kiembaanmutatie in een kankerpre-dispositie. Deze kiembaanmutatie was al aanwezig in de eicel of zaadcel waaruit zij zijn ontstaan en kan ook weer doorgegeven worden aan hun kinderen. Een lichaamscel, waarin het betreffende gen een belangrijke rol speelt en waarin ook de kopie van het gen, die van de andere ouder afkomstig is, een mutatie oploopt, kan hierdoor makkelijker ontsporen richting kanker.

Er zijn verschillende vormen van erfelijke kanker. Bijvoorbeeld erfelijke borst- en eierstokkanker, erfelijke darmkanker of erfelijke maagkanker. Bij minder dan 5 procent van de patiënten met kanker speelt een duidelijke erfelijke aanleg een rol. Patiënten met een grote kans op een erfelijke aanleg zijn te herkennen aan het type tumor, specifieke eigenschappen van de tumor, de relatief jonge leeftijd van de patiënt en vaak ook het vóórkomen van tumoren bij naaste familieleden (Foulkes, 2009).

Halverwege de jaren negentig van de vorige eeuw zijn belangrijke genen voor erfelijke borst- en darmkanker ontdekt. Sinds die tijd hebben we ons binnen de afdeling Genetica van het Radboudumc toegeleid op het optimaliseren van de herkenning, identificatie en zorg voor patiënten met een erfelijke aanleg voor kanker. We hebben inmiddels in ons laboratorium in samenwerking met onze collega's van de klinische genetica zo'n 6200 personen afkomstig uit ongeveer 2200 families geïdentificeerd met een dergelijke aanleg. Deze mensen kunnen profiteren van aangepaste behandelingen en voorzorgsmaatregelen als vroegdetectie en risicoverlagende operaties. In deze families hebben we bij zo'n 6500 personen de erfelijke aanleg niet teruggevonden. Zij hebben dus niet het verhoogde risico op het ontwikkelen van tumoren en kunnen dus afzien van allerlei onderzoeken om de tumoren in een vroeg stadium op te sporen. Ook dat is belangrijke winst voor het familielid en de gezondheidszorg.

Om onze kennis over deze genetische predispositie te vergroten en de zorg voor deze patiëntengroep steeds verder te verbeteren werken we multidisciplinair samen binnen het expertisecentrum erfelijke kanker van het Radboudumc en in het Europese referentienetwerk genetische tumorsyndromen (kortweg GENTURIS), waarvan ons centrum de trekker is onder aanvoering van prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge, hoogleraar Erfelijke kanker (Héon-Klin, 2017).

#### HERINRICHTING VAN HET ZORGPAD

Voor de meeste vormen van erfelijke kanker kan een aanvraag voor kiembaanonderzoek naar erfelijke aanleg op dit moment alleen door een klinisch geneticus of genetisch consulent worden gedaan. Zij bespreken de voor- en nadelen van een genetische test en



geven aan de hand van de testuitslag informatie over opties voor preventieve maatregelen en het testen van familieleden. Steeds vaker worden met name relatief jonge patiënten met borstkanker met spoed verwezen, omdat het aantonen van een erfelijke aanleg bepalend is voor de keuze van de grootte van de operatie, de bestraling en de chemotherapie. Samen met onze klinisch genetici onderzoeken wij hoe wij het aanvragen van een genetische test kunnen overlaten aan de behandelaars en tegelijkertijd kunnen borgen dat we de patiënten en hun familieleden de juiste klinisch genetische zorg kunnen blijven bieden. Steeds meer patiënten zullen op aanvraag van de behandelaar getest worden en op basis van de uitkomst eventueel verwezen worden naar de klinisch geneticus voor nader advies en het initiëren van genetische testen bij gezonde familieleden.

#### ONDERZOEK NAAR DE NOG ONBEKENDE OORZAKEN VAN ERFELIJKE KANKER

Bij het merendeel van de door ons geteste patiënten kunnen we geen erfelijke mutatie aantonen die de kans om kanker te ontwikkelen duidelijk vergroot. Bij sommige van deze patiënten blijft echter het vermoeden, dat er toch een nog onbekende mutatie aanwezig is. Materiaal van deze patiënten wordt na hun toestemming gebruikt voor onze zoektocht naar nieuwe vormen van kankerpredispositie. Met name ons onderzoek naar erfelijke darmkanker heeft een aantal belangrijke bevindingen opgeleverd. Naast het analyseren van het kiembaan-DNA op specifieke mutaties, is het analyseren van de tumoren op specifieke kenmerken en het vóórkomen van de mutatie bij andere familieleden met kanker voor dit onderzoek cruciaal. Top-scorende voorbeelden zijn onze ontdekking dat specifieke mutaties in genen die coderen voor *EPCAM* en *NTHL1* een hoog risico geven om onder andere darmkanker te ontwikkelen (Ligtenberg *et al.*, 2009, Weren *et al.*, 2015). Het belang van deze genen hebben we kunnen aantonen in grote internationale samenwerkingsverbanden. Analyse van deze genen heeft inmiddels wereldwijd zijn weg gevonden naar de kliniek. Hierdoor zijn al vele patiënten en hun familieleden geholpen. Dit is de kracht van onderzoek met eerder in de patiëntenzorg verkregen lichaamsmateriaal en de reden dat patiënten hier graag hun medewerking aan verlenen.

Juist bij genetische analyses is de bezorgdheid voor nevenbevindingen bij medisch ethische commissies groot. Het is daarom vaak moeilijk of onmogelijk om onderzoek te doen met patiëntmateriaal dat in het verleden is verzameld en niet volledig geanonimiseerd kan worden. Hierdoor dreigt uniek en goed geannoteerd patiëntmateriaal verloren te gaan voor dit type onderzoek, waarvan op termijn in potentie een grote groep patiënten kan profiteren. De potentiële opbrengsten van het onderzoek voor toekomstige patiënten moeten mijns inziens een groter aandeel hebben in de ethische overwegingen.

ONDERZOEK NAAR HERKENNEN VAN PATIËNTEN MET EEN ERFELIJKE AANLEG  
Gedreven door de gedachte dat voorkomen beter is dan genezen, onderzoeken we ook hoe de herkenning van bekende vormen van erfelijke kanker kan worden verbeterd. Moleculaire karakteristieken van tumoren kunnen hierbij een belangrijke rol spelen. Hiervoor zal ik twee voorbeelden geven.

Tumoren die ontstaan als gevolg van de meest voorkomende vorm van erfelijke dikkedarmkanker, het Lynch syndroom, zijn herkenbaar aan afwezigheid van eiwitten die betrokken zijn bij het intact houden van het DNA, zogenaamde *mismatch repair* eiwitten. Het gevolg is dat in deze tumoren een grote hoeveelheid mutaties in het DNA aanwezig is, herkenbaar als microsatelliet instabiliteit. Kortweg MSI (voor review Lynch *et al.* 2018). Mede door ons onderzoek weten we dat niet alle patiënten met een tumor met deze kenmerken Lynch syndroom hebben (Mensenkamp *et al.*, 2014). Deze kenmerken duiden met name bij patiënten die voor de leeftijd van 70 jaar een dikkedarm- of baarmoedertumor ontwikkelen op een sterk verhoogd risico op Lynch syndroom.

Een patholoog, een medisch specialist die onder andere gespecialiseerd is in het beoordelen van tumorweefsel, kan met behulp van extra testen tumoren met deze kenmerken selecteren. Jarenlang hebben we onderzocht hoe we deze testen kunnen inzetten om de zorg doelmatig te organiseren. In een netwerk van ziekenhuizen in Zuidoost Nederland hebben we aan kunnen tonen dat het herkennen van deze tumoren in de praktijk haalbaar en betaalbaar is, en dat patiënten het waarderen dat deze analyse standaard wordt uitgevoerd (Sie *et al.*, 2014; Landsbergen *et al.*, 2012). We zijn dan ook blij dat deze test door opname in de landelijke richtlijn beschikbaar is voor alle patiënten met darm- of baarmoederkanker die zijn gediagnosticeerd onder de 70 jaar (<https://oncoline.nl/erfelijke-darmkanker>). Met behulp van de landelijke pathologiedatabase PALGA en medewerking van vele ziekenhuizen hebben we kunnen laten zien dat deze werkwijze breed wordt toegepast en dat de werkwijze daadwerkelijk bijdraagt aan de identificatie van patiënten met een erfelijke aanleg.

In klinische studies blijken tumoren met MSI goed te reageren op een nieuwe vorm van immunotherapie met zogenaamde checkpointremmers (Le *et al.*, 2015; Le *et al.*, 2017). Door de grote hoeveelheid mutaties kan het immuunsysteem deze tumoren herkennen als lichaamsvreemd. De immunotherapie versterkt deze natuurlijke immuunrespons. Dit biedt nieuwe therapeutische mogelijkheden voor patiënten met Lynch syndroom met uitgezaaide tumoren. Wij zullen onderzoeken in hoeverre bij patiënten met Lynch syndroom MSI ook voorkomt in tumoren die niet duidelijk zijn geassocieerd met hun erfelijke aanleg. Mogelijk kunnen zij ook voor deze tumoren profiteren van deze therapie. De erfelijke aanleg zou dan voor deze patiënten juist een voordeel op kunnen leveren. In een klinische studie zien we inderdaad respons op immunotherapie bij enkele uitzonderlijke patiënten, bij wie we MSI in hun prostaattumor hebben aangetoond.

Het tweede voorbeeld betreft het herkennen van erfelijke eierstokkanker. Ook dit is verbeterd door het systematisch analyseren van tumorweefsel. In Zuidoost Nederland testen wij sinds eind 2015 alle nieuw gediagnosticeerde eierstoktumoren op *BRCA1*- en *BRCA2*-mutaties. Kiembaanmutaties in deze genen geven een verhoogd risico op zowel borst- als eierstoktumoren. Als de eiwitten, die door deze genen worden gecodeerd niet functioneren, kan een breuk van beide DNA- strengen niet goed meer worden gerepareerd. Een nieuwe groep kankermedicijnen de zogenaamde PARP-remmers vergroot het aantal van deze dubbelstrengs DNA-breuken. Cellen zonder *BRCA1*- of *BRCA2*-eiwit lopen daardoor zoveel schade aan het DNA op, dat zij het niet overleven. Voor gewone lichaamscellen, ook van mensen met een kiembaanmutatie, geldt dit niet. Door het testen van eierstoktumoren op *BRCA1*- en *BRCA2*-mutaties kunnen patiënten worden onderscheiden die het meeste voordeel kunnen hebben van deze nieuwe medicijnen (voor review zie Ohmoto *et al.*, 2017). Daarnaast kan zo'n mutatie in de tumor duiden op een erfelijke aanleg, als de *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie niet alleen in de tumor maar ook in de andere lichaamscellen aanwezig is. Het vinden van deze mutaties in de tumor is daarom voor de behandelaar ook een goede trigger om patiënten te verwijzen voor een erfelijkheidstest. Door constructieve samenwerking met gynaecologen, pathologen en klinisch genetici, hebben we het testen op deze mutaties voor deze groep doelmatiger kunnen organiseren. In de komende maanden zullen we met betrokken professionals in Nederland uitwerken hoe deze werkwijze verder kan worden uitgerold.

Klinische studies laten zien dat PARP-remmers ook effectief zijn bij onder andere prostaat- en alvleeskliertumoren met mutaties in *BRCA1*, *BRCA2* of andere genen die betrokken zijn bij het herstel van dubbelstrengsbreuken in het DNA.<sup>13</sup> Op basis hiervan verwachten we een verdere uitbreiding van het spectrum van tumoren dat getest zal worden op mutaties in deze genen. Deze tumortesten kunnen, zoals bij ovariumkanker, tevens dienen als een voortest voor het identificeren van patiënten met een erfelijke aanleg. Directe analyse op kiembaanmutaties zal de test van keuze zijn voor patiënten waarbij de analyse van de erfelijke aanleg op de voorgrond staat, zoals bij jonge vrouwen met niet-gemetastaseerd borstkanker. De komende jaren zullen we ons richten op een doelmatige inrichting van de zorgpaden voor de verschillende groepen patiënten.

#### ONTSPORDE GENEN EN DE KEUZE VAN HET BEHANDELTRAJECT

Veel van de nieuwe medicijnen tegen kanker zijn gericht tegen specifieke eigenschappen van de tumor, die we kunnen bepalen door te kijken naar de afwijkingen in het DNA in de tumor. Meestal is dit onafhankelijk van een erfelijke aanleg omdat de afwijkingen niet in de andere lichaamscellen voorkomen. Aan de hand van het tumorgenetisch profiel kan bij een steeds groter aantal tumortypes voorspeld worden welk medicijn effectief kan zijn.

Longkanker staat hiervoor model. In Nederland vinden we in zo'n 9 procent van de zogenaamde niet-kleincellige longtumoren een activerende mutatie in de epidermale groeifactor receptor (of wel EGFR) (Smits *et al.*, 2012). Deze mutaties zorgen ervoor dat de receptor zonder signaal van buitenaf via een cascade van eiwitten een signaal doorgeeft naar de celkern, waardoor de cel uiteindelijk wordt aangezet zich te delen. De gemuteerde receptor is de achilleshiel van de tumorcellen: als de receptor door een gericht medicijn wordt geremd stopt de tumorgroei. Patiënten met een tumor met een dergelijke mutatie hebben meer baat bij een op de receptor gericht kankermedicijn dan bij klassieke chemotherapie (Mok *et al.*, 2009). Zij ondervinden daarvan ook minder bijwerkingen. Er zijn echter ook longtumoren waarbij andere receptoren zijn geactiveerd door veranderingen in het DNA, waarvoor juist andere specifieke remmers een effectief medicijn zijn. Vaak is echter niet een receptor maar een ander eiwit in de cascade gemuteerd bijvoorbeeld KRAS. In deze tumoren heeft remming van een receptor juist geen zin, omdat de cascade verderop in het proces wordt geactiveerd. Om de behandeling van longkanker af te stemmen op de genetische eigenschappen van de tumor, testen we het DNA van de tumoren op specifieke veranderingen in een set van genen. Vaak zorgen na verloop van tijd nieuwe veranderingen in het DNA van de tumor voor resistentie tegen de gerichte therapie. Soms kan dan op basis van een tumorgenetisch profiel van een nieuw biopt een andere gerichte behandeling worden gegeven.

#### DETECTIE VAN VRIJ TUMOR DNA IN LICHAAMSVOCHTEN

Doordat er continu tumorcellen afsterven komen bij een patiënt met kanker stukjes DNA met tumorspecifieke mutaties in het bloed terecht. Met zeer gevoelige technieken, die nog steeds verder worden geoptimaliseerd, kan dit worden gemeten. Door de korte halfwaardetijd van het circulerende DNA is de groei en krimp van een tumor in de loop van de tijd te volgen (voor review Wan *et al.*, 2017). Op dit moment doen we onderzoek naar het efficiënt en betrouwbaar detecteren van dit vrij tumor DNA en de bruikbaarheid van deze marker in de zorg voor patiënten met een tumor. De verwachting is dat analyse van het vrije tumor DNA het nemen van biopten deels kan vervangen, kan voorkomen dat patiënten onnodige therapieën krijgen en kan worden gebruikt om de effectiviteit van een therapie te meten. Samen met de afdelingen heelkunde, longziekten en medische oncologie en met collega's in andere ziekenhuizen onderzoeken we hoe we deze analyses doelmatig kunnen inzetten in de oncologische zorg.

#### HET GENEREREN VAN EEN BRUIKBAAR GENETISCH PROFIEL

Het genereren van het genetisch profiel van tumoren wordt met de komst van de nieuwe behandelopties steeds belangrijker, maar kan een hele uitdaging zijn. Meestal is slechts een kleine hoeveelheid materiaal beschikbaar. Voor de microscopische beoordeling, die essentieel is om te weten dat er inderdaad tumorweefsel aanwezig is, wordt het materiaal gefixeerd in formaline. Dit bemoeilijkt het gebruik van het DNA in geneti-

sche testen. De meeste relevante mutaties zitten alleen in de tumorcellen, die vaak slechts een klein percentage van de cellen in het preparaat uitmaken. Het resultaat moet binnen een week beschikbaar kunnen zijn om patiënten adequate zorg te kunnen bieden. Dit alles vraagt om een robuuste, snelle hoog-gevoelige test op weinig DNA van beperkte kwaliteit. De introductie van *next generation sequencing*, waarbij verschillende stukken DNA tegelijkertijd in een zelfde reactie worden geanalyseerd, heeft dit mogelijk gemaakt. In 2013 waren we het eerste laboratorium in Nederland, dat diagnostische analyses op formaline gefixeerd weefsel met deze techniek uitvoerde. Sinds 2016 werken we met een vernieuwde versie, waarbij we het hele proces vanaf de DNA-isolatie hebben geautomatiseerd (Eijkelenboom *et al.*, 2016). Door het genetisch profiel van een set genen in de tumor te bepalen, kunnen we aangeven welke patiënt baat kan hebben bij therapie met gerichte kankermedicijnen en wie op basis van de genetische kenmerken kan deelnemen in onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke middelen.

Het veld van tumorgenetische testen is nog continu in beweging. Zo blijkt uit recente klinische studies dat bij longtumoren het aantal mutaties in de tumor een goede voorspeller is voor succesvolle behandeling met immunotherapie (Carbone *et al.*, 2017). Om deze zogenaamde *tumor mutational burden* betrouwbaar te kunnen meten moet een veel groter deel van het tumor-DNA worden geanalyseerd. Dit vergt nieuwe technische en bio-informatische aanpassingen. Daarnaast verwacht ik dat ook op RNA-gebaseerde expressieprofielen een rol gaan spelen als biomarker voor selectie van patiënten voor immuno- en gerichte therapie.

In Nederland zijn er dankzij de inspanningen van de Hartwig Medical Foundation ook mogelijkheden om op een vers afgenomen biopt het hele genoom van de tumor in kaart te brengen ([www.hartwigmedicalfoundation.nl/](http://www.hartwigmedicalfoundation.nl/)). Hiermee wordt een indrukwekkend beeld gecreëerd van alle verworven DNA-veranderingen in de tumor. Dit is een mooie basis voor veel onderzoek. Echter slechts een fractie van deze informatie is klinisch relevant. Dat deel kan ook met meer gerichte analyses in beeld worden gebracht. In de dagelijkse patiëntenzorg zijn dergelijke gerichte analyses doelmatiger omdat er vaak geen nieuwe biopten hoeven te worden afgenomen, de doorlooptijd korter is en de kosten vele malen lager zijn. Zolang deze verschillen zo groot zijn, moet het gedetailleerd in kaart brengen van het gehele genoom van tumoren in mijn optiek alleen worden ingezet voor specifieke onderzoeksvragen.

#### OPTIMALISEREN VAN GEBRUIK PREDICTIEVE ANALYSES

Sinds de eeuwwisseling vindt in de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van de Pathologie landelijke afstemming plaats over de moleculaire pathologie, waaronder het genereren van genetische profielen van tumoren. Via richtlijnen bestaat er afstemming over de genen die minimaal getest moeten worden. Tussen laboratoria zijn er echter verschillen in de geteste genen en gevoeligheid van de analyses. Het is onduidelijk in hoeverre dit de zorg voor de patiënten beïnvloedt. Binnen het ZonMw project Predictieve Ana-

lyse voor Therapie (kortweg PATH) dat geleid wordt door prof. dr. Katrien Grünberg, afdelingshoofd van de afdeling Pathologie, en mijzelf, werken we samen met vrijwel alle pathologiela laboratoria in Nederland ([www.netwerk-path.nl/](http://www.netwerk-path.nl/)). Samen verzorgen wij de pathologische diagnostiek voor meer dan 90 procent van de oncologische patiënten. We brengen de praktijkvariatie en de meerwaarde van de predictieve analyses voor de selectie van behandeling met specifieke kankermedicijnen in kaart. Hiervoor hebben we gestructureerde verslaglegging van de sequentie-analyses in het landelijke pathologieregistratiesysteem PALGA geïntroduceerd en koppelen we gegevens uit PALGA met de Nederlandse kankerregistratie. Ook onderzoeken we hoe de diagnostiek doelmatig kan worden georganiseerd.

Voor optimale vertaling van bijzondere genetische tumorprofielen naar behandelopties voor patiënten wordt een landelijk netwerk van Moleculaire Tumor Boards gevormd. Medisch oncologen, longartsen, pathologen, klinisch genetici en klinisch moleculair biologen werken in een moleculaire tumorboard samen om een juiste match te maken tussen specifieke kenmerken van een tumor en de elkaar snel opvolgende nieuwe therapeutische mogelijkheden. De multidisciplinaire tumorboards zijn bij uitstek geschikt om patiënten te selecteren voor klinische studies (van der Velden *et al.*, 2017). Vele patiënten van het Radboudumc hebben via deze weg toegang tot gerichte kankermedicijnen in de reguliere zorg of in onderzoeksverband.

#### LABORATORIUM TUMORGENETICA

Binnen het Radboudumc is de intensieve samenwerking tussen de medewerkers van de afdelingen Genetica en Pathologie binnen het Laboratorium voor Tumorgenetica een grote meerwaarde voor zowel de patiëntenzorg als het onderzoek. Samen werken we aan innovatieve patiëntenzorg op de gebieden van erfelijke kanker, differentiaal diagnostiek van solide en hematologische tumoren en het voorspellen van respons op specifieke therapieën op basis van tumorgenetische profielen ([www.radboudumc.nl/LTG](http://www.radboudumc.nl/LTG)). We leveren hiermee een bijdrage aan de oncologische zorgketens binnen het Radboudumc en verzorgen op deelgebieden diagnostiek voor een grote regio, heel Nederland en het buitenland. Veel van onze diagnostiek vindt plaats op het grensvlak van patiëntenzorg en onderzoek. Alleen door continue innovatie kunnen we persoonsgerichte diagnostiek leveren op basis van de huidige stand van de wetenschap. Continue innovatie vraagt om nauwkeurige afstemming met onze klinische partners, met name klinisch genetici, hematologen, longartsen en medisch oncologen. Ons team is daarom vertegenwoordigd in verschillende multidisciplinaire overlegstructuren binnen en buiten het Radboudumc: we netwerken rond ontspoorde genen.

Gedurende de 23 jaar dat ik actief ben in de tumorgenetica hebben de innovaties elkaar snel opgevolgd. Dit zal de komende jaren zeker nog zo blijven met de sterke uitbreiding van het aantal DNA-afwijkingen dat kan bijdragen aan een betere gepersonaliseerde zorg voor patiënten met kanker. Met het oog op efficiënte opbouw en gebruik

van expertise en infrastructuur, wil ik mij inzetten voor een intensieve samenwerking op het terrein van de tumorgenetica en verdere concentratie van met name complexe analyses in Zuidoost Nederland. Dit zal er toe bijdragen dat nieuwe mogelijkheden doelmatig worden geïmplementeerd en snel beschikbaar komen voor onze patiënten.

#### ONTSPOORDE GENEN IN DE OPLEIDING

In 2002 werd ik geregistreerd als Laboratorium Specialist Klinische Genetica. Niet dat ik daarvoor een opleiding had genoten: die bestond destijds nog niet. Het gebruik van informatie uit DNA voor erfelijke ziekten was nog een heel nieuw vakgebied. In 2013 werd ik voor het eerst geregistreerd als Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (of wel KMBP). Naar het voorbeeld uit de genetica had ik een aantal jaar daarvoor het initiatief genomen voor het erkennen van deze beroepsgroep en het vormgeven van een opleiding. Ik ben trots op de nieuw geschoolde KMBP-ers. Zij hebben een stevige basis om als niet-medisch geschoolde laboratoriumspecialisten een belangrijke rol te spelen bij de gepersonaliseerde patiëntenzorg in Nederland. Binnen de tumorgenetica is er een continuüm van diagnostiek naar erfelijke aanleg en tumor-specifieke mutaties. De grenzen tussen de domeinen van de Genetica en Pathologie zullen verder vervagen. Ik verwacht dat we over een aantal jaren meer laboratoriumspecialisten hebben, die net als ik in beide vakgebieden thuis zijn. De opleidingen zullen hiervoor ruimte moeten bieden. Voor pathologen, klinisch genetici en behandelaars wordt kennis over genetische predispositie en van moleculaire processen en de invloed daarvan op behandelopties steeds belangrijker. Binnen de huidige opleidingen geneeskunde, biomedische wetenschappen en medische biologie wordt hieraan reeds aandacht besteed. Voor ons team zie ik een belangrijke taak om ons vak uit te dragen aan medisch specialisten en specialisten in opleiding, die de taal en de mogelijkheden van de genetische informatie in de dagelijkse praktijk een plaats moeten geven.

#### TUMORGENETICA IN DE TOEKOMST

Ontspoorde genen zijn de basis voor het ontstaan van tumoren. In de ontspoorde genen zit daarom informatie die de behandeling van patiënten met kanker kan optimaliseren. Mijn droom is een toekomst, waarin iedere behandelaar laat onderzoeken of een erfelijke aanleg een belangrijke rol heeft gespeeld bij het ontstaan van de tumor op basis van een op de patiënt toegespitste herinnering in het elektronisch patiëntendossier. De informatie over erfelijke aanleg zal behandelkeuzes bepalen en opties geven voor preventie van kanker bij de patiënt zelf en familieleden. Verworven genetische veranderingen gemeten in de tumor zelf of in lichaamsvochten zullen als vanzelfsprekend worden gemeten om de voor de patiënt best passende behandeling te kunnen starten of juist overbehandeling te voorkomen. Ik wil mij blijven inzetten voor onderzoek naar de genetische veranderingen en het doelmatig gebruik ervan in de patiëntenzorg. Ik zal blijven netwerken rond ontspoorde genen.

## DANKWOORD

Het is niet mogelijk iedereen te noemen aan wie ik dank verschuldigd ben. Ik heb het geluk dat ik alle jaren omringd ben geweest door fantastische collega's, familie en vrienden. Alleen in die context en alleen met jullie samen is het mogelijk dat ik hier vandaag sta. Ik wil jullie daar allemaal hartelijk voor bedanken. Fijn dat velen van jullie hier aanwezig zijn.

Het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc wil ik bedanken voor het erkennen van dit vakgebied en het in mij gestelde vertrouwen. Het is een eer om in deze positieve omgeving te mogen werken. Speciale dank gaat uit naar de rector magnificus, hooggeleerde Van Krieken, oud afdelingshoofd van de afdeling Pathologie. Han we hebben jaren plezierig samengewerkt. Jouw visie op het vak, de oncologie in het algemeen en het gemak, waarmee je problemen proportioneert, hebben me altijd geïnspireerd.

Hooggeleerde Brunner, beste Han, ik beschouw het als een voorrecht dat je al zoveel jaren hoofd van de afdeling Genetica bent. Jij weet mensen te motiveren het vak vooruit te brengen en het beste uit hunzelf te halen. Ik heb grote bewondering hoe snel je altijd tot de kern kunt komen en de grote lijn weet te bewaken.

Hooggeleerde Geurts van Kessel en Ruiter, beste Ad en Dirk. Ik ben jullie nog steeds dankbaar dat jullie ruim 23 jaar geleden het lef hadden om mij, destijds een zwangere postdoc, te vragen de tumorgenetica in het Radboudumc vorm te geven.

Hooggeleerde Grünberg en zeergeleerde IJntema, beste Katrien en Helger. Dank voor jullie steun als mijn direct leidinggevend. Ik zeg altijd wel gekscherend twee bazen is geen baas, maar ik ben dankbaar voor jullie steun en actieve houding.

Hooggeleerde Hoogerbrugge, beste Nicoline. Ik heb grote bewondering voor jouw stuwende kracht en continue enthousiasme om het vak vooruit te brengen. Het is een waar genoegen om met jou samen te werken.

Hooggeleerde Nagtegaal, zeergeleerden De Voer, Van der Post en Mensenkamp, beste Iris, Richarda, Chella en Arjen. Jullie delen de passie voor het grensvlak tussen de Genetica en Pathologie. Hier is de komende jaren voor ons samen nog veel te beleven.

Beste collega's van het Laboratorium Tumorgenetica in het bijzonder hooggeleerden Mensenkamp, Eijkelenboom, Groenen, Stevens, Simons, Olde Weghuis en Nelen, beste Arjen, Astrid, Patricia, Marian, Annet, Daniel, Marcel, Neeltje Arts en Riki Willems. Dank voor jullie vakmanschap, expertise en bevoegdheid.



Beste mede-onderzoekers en zorgprofessionals binnen de afdelingen Genetica, Pathologie en de rest van het Radboudumc. Samen hebben we al veel mooie ontdekkingen gedaan en zorgpaden bewandeld. Gezien al onze plannen heeft de toekomst nog veel voor ons in petto.

Lieve mama, samen met papa heb je me veel zelfvertrouwen, kansen, stabiliteit en liefde gegeven. Alles wat nodig is om een stevige basis te hebben, die essentieel is voor wie ik nu ben. Ik had het me niet beter kunnen wensen.

Lieve Luuk en Rik, jullie blijven het meest bijzondere duo dat ik ken. Allebei met jullie eigen uitzonderlijke talenten. Als jullie die blijven koesteren zal jullie leven er zonnig uit blijven zien.

Lieve Gijs, jij bent mijn rots in de branding. Zonder jouw instelling als man die veel meer doet dan op zondag het vlees snijden, was ik niet zo ver gekomen. Dank voor al jouw steun en onvoorwaardelijke liefde. Je bent mijn kanjer.

*Ik heb gezegd.*

#### REFERENTIES

- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, Badin F, Ready N, Hiltermann TJN, Nair S, Juergens R, Peters S, Minenza E, Wrangle JM, Rodriguez-Abreu D, Borghaei H, Blumenschein GR Jr, Villaruz LC, Havel L, Krejci J, Corral Jaime J, Chang H, Geese WJ, Bhagavatheswaran P, Chen AC, Socinski MA; CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:2415-26
- Eijkelenboom A, Kamping EJ, Kastner-van Raaij AW, Hendriks-Cornelissen SJ, Neveling K, Kuiper RP, Hoischen A, Nelen MR, Ligtenberg MJ, Tops BB. Reliable Next-Generation Sequencing of Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Using Single Molecule Tags. *J Mol Diagn.* 2016;18:851-63
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers *N Engl J Med* 2008;359:2143-53
- Héon-Klin V. European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:137
- Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, van Duijvendijk P, Nagengast FM, van Krieken JH, Ligtenberg M, Hoogerbrugge N. Psychological distress in newly diagnosed colorectal cancer patients following microsatellite instability testing for Lynch syndrome on the pathologist's initiative. *Fam Cancer.* 2012;11:259-67
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20

- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-13
- 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
- Lynch HT, Lanspa S, Shaw T, Casey MJ, Rendell M, Stacey M, Townley T, Snyder C, Hitchins M, Bailey-Wilson J. Phenotypic and genotypic heterogeneity of Lynch syndrome: a complex diagnostic challenge. *Fam Cancer*. 2017 [Epub ahead of print]
- Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, Kwint MP, Hoogerbrugge N, Nagtegaal ID, Ligtenberg MJ. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology*. 2014;146:643-46
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57
- Ohmoto A, Yachida S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *Oncol Targets Ther*. 2017;10:5195-5208
- Sie AS, Mensenkamp AR, Adang EM, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Fourfold increased detection of Lynch syndrome by raising age limit for tumour genetic testing from 50 to 70 years is cost-effective. *Ann Oncol*. 2014;25:2001-7
- Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ET, Spruijt L, van Zelst-Stams WA, Jongmans MC, Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Hoischen A, Shendure J, Boyle EA, Kamping EJ, Nagtegaal ID, Tops BB, Nagengast FM, Geurts van Kessel A, van Krieken JH, Kuiper RP, Hoogerbrugge N. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*. 2015;47:668-71
- Smits AJ, Kummer JA, Hinrichs JW, Herder GJ, Scheidel-Jacobse KC, Jiwa NM, Ruijter TE, Nooijen PT, Looijen-Salamon MG, Ligtenberg MJ, Thunnissen FB, Heideman DA, de Weger RA, Vink A. EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Cell Oncol* 2012;35:189-96
- van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, Nederlof PM, Langenberg MHG, Cuppen E, Sleijfer S, Steeghs N, Voest EE. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol*. 2017;28:3070-75
- Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:223-38