

## In deze nieuwsbrief

- ❖ Inleiding
- ❖ Interview met Matti Rookus en Marjanka Schmidt
- ❖ Update CHEK2
- ❖ Update STEP
- ❖ Update HARMOny
- ❖ Artikel: BRCA1/2 en baarmoederkanker
- ❖ Artikel: Pilgebruik en kanker
- ❖ Artikel: Genetisch testen voor kanker

## Inleiding

Beste lezers, hierbij weer een Hebon Nieuwsbrief. Allereerst willen wij jullie hartelijk bedanken voor jullie geweldige deelname aan de Hebon studie en aan verschillende sub-studies. Het Hebon team en de onderzoekers zijn u hier ontzettend dankbaar voor. Dit jaar wordt er, als onderdeel van het infrastructuurproject waar we in de vorige nieuwsbrief over hebben geschreven, een follow-up gestuurd naar deelnemers die zich al een aantal jaar geleden hebben aangemeld als deelnemer van de Hebon studie. We willen uiteraard graag vragen om deze in te vullen als dit op u van toepassing is. Ook kan het zijn dat er een uitnodiging vanuit een van onze sub-studies op uw mat beland. Natuurlijk bent u vrij daar al dan niet op in te gaan. Op de Hebon website is een overzicht te vinden van alle Hebon onderzoeken. In deze nieuwsbrief geven we een update van een aantal van de lopende studies en delen we een aantal recent gepubliceerde artikelen.

## Interview Matti Rookus en Marjanka Schmidt

In oktober 2021 heeft Marjanka Schmidt het projectleiderschap van de Hebon studie overgenomen van Matti Rookus, die na 25 jaar als projectleider van de Hebon studie de pensioengerechtigde leeftijd heeft bereikt. We blikken terug op haar jaren als projectleider en kijken vooruit naar de toekomst van het project met Marjanka Schmidt aan het roer.



Marjanka Schmidt

### Matti, waar ben je het meest trots op?

Dat is tweedelig. Ten eerste is dat de samenwerking binnen Hebon, daar mogen we trots op zijn als groep. We zijn niet in de valkuil getrapt waarbij men vooral voor het eigen ego en het eigen onderzoekscentrum gaat, maar we hebben het onderzoek met elkaar opgepakt. Door onderwerpen te verdelen en elkaars kennis en expertise te respecteren en te benutten, hebben we veel van elkaar geleerd en samen meer kunnen bereiken. Dat is binnen Hebon goed gelukt.



Matti Rookus

Ten tweede, wat de inhoud betreft, is dat een artikel dat net is verschenen. Hiervoor hebben we alles wat nu bekend is over gebruik van orale anticonceptie bij vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatie gebundeld in één rekenmodel. Zo konden we nagaan of de gunstige effecten van pilgebruik (bescherming op eierstokkanker) of de ongunstige effecten (verhoging borstkankerrisico) uiteindelijk de doorslag gaven. Dit overzichtsartikel geeft meer duidelijkheid voor *BRCA1/2*-families en was een mooie afronding omdat mijn interesse in het onderzoek ook vooral bij hormonale factoren heeft gelegen.

### Matti, wat neem je mee uit je tijd als projectleider?

De afgelopen periode heb ik me des te meer gerealiseerd dat ik met veel plezier heb gewerkt.



De sfeer op afdeling was goed, waarbij ik ook mijn directe collega's heb kunnen uitkiezen. We hebben geluk gehad met elkaar (althans zo kijk ik er tegenaan, haha) en dat is een voorrecht. Ook heeft het me gebracht dat ik voor de toekomst sociaal en maatschappelijk betrokken wil blijven. Met plezier nuttige dingen blijven doen, dat is mijn insteek.

## **Marjanka, welke ervaring neem je mee naar deze functie?**

Wat Matti ook al aangeeft is dat we verbonden zijn met elkaar en kunnen samenwerken door een duidelijk doel voor ogen te hebben: in de kliniek goede adviezen geven, gebaseerd op de beste wetenschappelijke bewijzen. Door gebruik van data, expertise en het bundelen van onze krachten. Ik neem mijn ervaring binnen het Breast Cancer Association Consortium mee, waarin we ons vooral bezig houden met de belangrijke vraag 'welke genen en varianten verklaren het risico op borstkanker?'. Ook hierin is het samenwerken en gebruik maken van elkaar expertise belangrijk. Ook mijn eigen interesse en expertise in de genetica en epidemiologie van borstkanker neem ik mee, op dit onderwerp ben ik ooit ook begonnen op het Nederlands Kanker Instituut.

## **Wat hopen jullie beiden voor de toekomst van Hebon?**

Matti: Hebon heeft excellente potentie om onderzoek naar andere genen (anders dan *BRCA1* en *BRCA2*) mogelijk te maken, waar de kennis nu pas over begint te komen, bijvoorbeeld *CHEK2* en *ATM*. Onderzoeken wat het betekent voor mensen die nu te horen krijgen dat zij een bepaalde mutatie dragen. Wat is de impact op de hoogte van het risico op ziekte, welke invloed hebben leefstijlfactoren, welke therapieën kunnen worden toegepast. Tegelijk kan Hebon meer betekenen voor het grote aantal families waarin nog steeds geen genetische oorzaak gevonden is. Hebon is nationaal goed georganiseerd, met als basis het infrastructuurproject, en internationaal goed betrokken.

Marjanka: Ik sluit me hierbij volledig aan. Al weten we ook nog niet alles met betrekking tot *BRCA1/2*-mutaties. We hebben bij het onderzoek naar de andere genen, die te maken hebben met het risico op borst- en eierstokkanker of mogelijk andere kankers, de landelijke aanpak die de Hebon kenmerkt nodig. Bij de 'nieuwere' genen hebben we vergelijkbare vragen, en de biologie kan anders werken dus we zullen ze apart moeten bekijken. Er zijn, naast de vragen die Matti al noemde, ook vragen rondom vroegdetectie (op tijd vinden van tumoren) en ziekteverloop of risico op tweede tumoren. Ook willen we toewerken naar het gebruik van alle risicofactoren bij elkaar en ook de Polygene Risico Score (PRS), voor betere adviezen in de kliniek, en andere manieren van screenen en mogelijk anders behandelen. Het infrastructuurproject kan hierin als routekaart fungeren, om dit ook voor andere groepen dan *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters te gaan onderzoeken.

Lees ook het interview met Matti Rookus in [Oncologie Up-to-date](#).

## **Update CHEK2: Klinische aspecten van *CHEK2*-geassocieerde borstkanker**

De afgelopen tijd zijn vrouwen uit *CHEK2*-families uitgenodigd voor deelname aan de Hebon studie. 63% van de genodigden heeft besloten mee te doen, waarvoor dank!

Met de toestemming en vragenlijsten van meer dan 1200 vrouwen gaan we nu onder andere kijken of een betere inschatting van het borstkankerrisico mogelijk is; of bepaalde leefstijlfactoren (uit de vragenlijst) invloed kunnen hebben op het ontstaan van borstkanker; of andere soorten kanker mogelijk ook vaker voorkomen in deze families; en of het risico op een nieuwe borstkanker in de andere borst beïnvloed wordt door behandeling van de eerste borstkanker.

Momenteel worden geen uitnodigingen voor deze specifieke studie meer verstuurd, maar je kan je alsnog aanmelden voor deelname aan Hebon. Wil je meer weten over deze specifieke studie, dan kan je contact opnemen met promovendus Maartje Schreurs via [hebon.chek2@erasmusmc.nl](mailto:hebon.chek2@erasmusmc.nl).



Maartje Schreurs



## Update STEP: Vroege detectie van borstkanker in bloed

Het STEP-onderzoek heeft tot doel een bloedtest te ontwikkelen om vroegtijdig borstkanker op te sporen bij *BRCA1/2* mutatiedraagsters. Het onderzoek wordt gedaan door onderzoekers van Amsterdam UMC, locatie VUmc in samenwerking met Hebon.

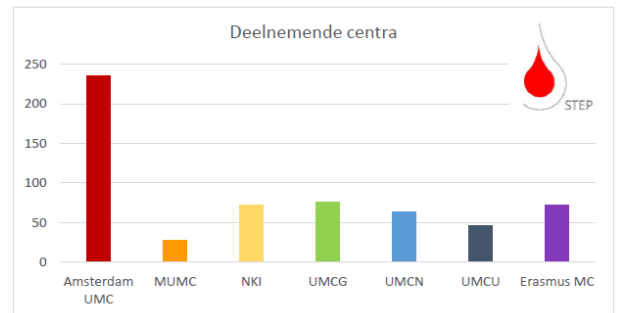
Er zijn tot nu toe 1121 vrouwen aangeschreven vanuit diverse afdelingen Klinische Genetica van een Academisch Centrum in Nederland. Er doen nu 592 vrouwen mee, waarvan 7 het onderzoek al hebben afgerond!

Meedoen aan STEP betekent 6 (of 10, indien verlengd) bloedafnames over een periode van 3 (of 5) jaar. Deze bloedafname vindt elke 6 maanden plaats, samenvallend met het borstcontroleschema. Deelnemers bepalen zelf waar de bloedafname plaatsvindt (huisarts, ziekenhuis of prikpost). De bloedprik-pakketjes worden naar het huisadres gestuurd.

Door corona en de daarbij komende landelijke maatregelen is het onderzoek tweemaal tijdelijk een half jaar gestopt.

De deelnemers hebben totaal al 1830 keer bloed teruggestuurd voor het onderzoek.

Wilt u meer weten? Of wilt u meedoen met STEP? Kijk voor meer informatie op de website van Hebon. Ook kunt u contact opnemen met de STEP-onderzoekers Klaartje van Engelen en Saskia van Mil via [STEP@vumc.nl](mailto:STEP@vumc.nl) of telefoonnummer 020- 444 1450.



## Update HARMONy: Lange-termijn effecten van een preventieve eierstokverwijdering

Met de HARMONy studie kijken wij naar de effecten van het verwijderen van de eierstokken, voordat de natuurlijke overgang begonnen is, op het hart, de bloedvaten, de botten, het geheugen en de kwaliteit van leven. Aan deze studie doen bijna 750 vrouwen mee, waarvoor dank!

Momenteel zijn wij de inclusies aan het afronden, de laatste reminders om mee te doen zijn verstuurd en de studie is bijna vol. Ook het verzamelen van de gegevens die wij nodig hebben voor onze studie is bijna klaar. De afgelopen tijd is er onwijs hard gewerkt door iedereen om zoveel mogelijk vrouwen te zien en de metingen uit te voeren.

Op de achtergrond zijn wij begonnen met het bekijken van de ingevulde vragenlijsten en online geheugentesten. Deze resultaten laten een positief beeld zien, maar de definitieve resultaten moeten nog worden gepubliceerd. Dit hopen wij binnenkort voor elkaar te krijgen, en dan zullen wij u natuurlijk op de hoogte brengen.

Voor vragen en/of opmerkingen mag u altijd contact opnemen met de arts-onderzoekers, Lara Terra en Maarten Beekman, via e-mail: [harmony@nki.nl](mailto:harmony@nki.nl) of telefonisch: 020-5129081.



Lara Terra



Maarten Beekman



## Artikel risico op baarmoederkanker in vrouwen met *BRCA1/2* mutaties

In een recent gepubliceerde studie onderzochten de Jonge et al. of vrouwen met bewezen erfelijke *BRCA1* en *BRCA2* genmutatie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van baarmoederkanker ten opzichte van vrouwen zonder deze mutatie, en ten opzichte van de Nederlandse populatie. Hierbij hielden zij ook rekeningen met de verschillende soorten van baarmoederkanker. Uit het onderzoek bleek dat *BRCA*-mutatie draagsters een 2 tot 3 maal verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van baarmoederkanker ten opzichte van de controlegroepen. Hierbij bleek het risico het hoogst voor de zeldzame maar agressieve sereus-achtige vorm van baarmoederkanker in *BRCA1*-mutatie draagsters (10-13x). Ondanks deze sterk verhoogde relatieve risico's blijft de kans om tijdens het leven baarmoederkanker te krijgen laag; respectievelijk 3,5% voor *BRCA1*-draagsters (sereus-achtige 1,4%) en 2% voor *BRCA2*-draagsters. Dit komt omdat baarmoederkanker een weinig voorkomende tumor betreft. Op dit moment lijkt het daarom niet zinvol om bij alle vrouwen een preventieve baarmoederverwijdering te verrichten, mede gelet op de verhoogde kans op complicaties van deze operatie.

Hierbij moet nog wel worden opgemerkt dat het cohort mutatiedraagsters relatief jong is ten opzichte van de gemiddelde leeftijd waarop baarmoederkanker ontstaat. Het is uiterst relevant dat klinici de relatie tussen endometriumcarcinoom en *BRCA1/2* genmutaties kennen. Ten eerste omdat deze tumoren mogelijk reageren op gerichte therapieën (PARP-inhibitoren), maar ook omdat bewustzijn van deze relatie mogelijk kan leiden tot het vroegtijdiger herkennen van klachten geassocieerd met baarmoederkanker. Tot slot kunnen nieuwe *BRCA1/2*-mutatie draagsters worden opgespoord naar aanleiding van hun baarmoederkanker-diagnosen.

Op 12 maart 2021 werd het artikel van Marthe de Jonge en collega's over het risico op baarmoederkanker in vrouwen met een *BRCA1/2* mutatie gepubliceerd in het [Journal of the National Cancer Institute](#). Op 1 april 2021 volgde hierover een [persbericht](#) op de website van het Leids Universitair Medisch Centrum.

## Artikel pilgebruik en kanker: Voor- en nadelen van pilgebruik door vrouwen met veel borst- en eierstokkanker in de familie

Het is al langer bekend dat tijdens het gebruik van de anticonceptiepil het risico op borstkanker licht (met 24%) verhoogd is en het risico op eierstok- en baarmoederkanker sterk (met 50%) verlaagd. Maar het was tot nu toe onduidelijk of pilgebruik bij vrouwen met een *BRCA1/2* mutatie tot meer of juist minder kanker leidt. Daarom hebben we een rekenmodel ontwikkeld waarin we alle *BRCA*-kennis over pilgebruik en kanker hebben verwerkt.

Wat blijkt? Pilgebruik als **tiener of jongvolwassene** (< 25 jaar) heeft weinig invloed op het kankerrisico. Vanaf het 25<sup>e</sup> jaar is het kankerrisico bij vrouwen die een *BRCA1/2* mutatie dragen licht verhoogd tijdens of direct volgend op het pilgebruik. Voor hen is het daarom belangrijk om zich vanaf hun 25-30e jaar bewust te worden van de **afweging** die ze moeten maken. Vinden ze het verhoogde kankerrisico op de korte termijn acceptabel, gezien de voordelen van pilgebruik en het hoge kankerrisico dat ze toch al hebben, of willen ze verdere risicostijging voorkomen door over te stappen op niet-hormonale anticonceptie, zoals condoms of een niet-hormonaal spiraal. Op **de lange termijn** is het effect van pilgebruik gunstig, want het leidt tot minder kanker in vergelijking met de groep die 'de pil' niet slikt. De meeste vrouwen die een *BRCA1/2* mutatie dragen laten echter (terecht) een **preventieve eierstokverwijdering** uitvoeren. Hierna ondervinden zij natuurlijk minder gunstige effecten van hun vroegere pilgebruik, omdat er vrijwel geen eierstokkanker meer valt te voorkomen. Als na de operatie hormoonvervangers worden gebruikt, wordt het gunstige effect van pilgebruik al snel helemaal tenietgedaan. Zie het [persbericht](#) en de [bijbehorende bijlage](#) voor de absolute kankerrisico's ten gevolge van pilgebruik.

Lees het gehele artikel gepubliceerd in het [Journal of the National Cancer Institute](#) op 20 januari 2022.



## Publicatie BRIDGES: Genetische testen voor borstkanker

Wereldwijd kunnen vrouwen die vermoeden dat ze een verhoogde kans hebben op het krijgen van borstkanker – bijvoorbeeld omdat dit vaak voorkomt in de familie – zich laten testen of ze drager zijn van een genetische afwijking. Dit gebeurt in diagnostiek-laboratoria door middel van een “multigene panel test”, waarbij alle relevante borstkankergenen in één analyse worden “uitgelezen”. Omdat DNA-analyse de afgelopen jaren steeds goedkoper en sneller kan, zijn deze gen panels almaar groter geworden, en bevatten ze ook veel genen waarvan nog allerminst vaststaat dat ze borstkanker kunnen veroorzaken. Daarnaast bevatten ze veel genen waarvan dat wél vast staat, maar waarvoor de borstkankerrisico’s nog niet nauwkeurig bepaald zijn. Het gevolg is dat in veel gevallen de uitslag van de test moeilijk te interpreteren is, waarbij vrouwen in onzekerheid blijven of er nu wel of niet sprake is van een verhoogde kans op borstkanker.

De afgelopen vijf jaar heeft het LUMC een internationaal consortium geleid dat in meer dan 60.000 borstkanker patiënten en meer dan 53.000 gezonde vrouwen de “multigene panel test” (met 34 genen) heeft geanalyseerd. De resultaten van deze analyse werden in 2021 gepubliceerd in de [New England Journal of Medicine](#).

Het resultaat bevestigt uiteraard dat *BRCA1* en *BRCA2* belangrijke borstkankergenen zijn, maar brengt de betrouwbaarheidsintervallen van de risico’s naar een niveau die gebruik in de kliniek veel eenduidiger maakt. Bovendien werd van 7 andere genen duidelijk dat er een relatie met borstkanker bestaat en ook hiervan zijn de risico’s nauwkeurig vastgesteld. Van 19 genen kon een betrokkenheid bij borstkanker vrijwel worden uitgesloten. Tenslotte is voor een aantal genen duidelijk geworden dat niet alleen DNA-mutaties die het gen inactiveren risico opleveren, maar dat dit ook kan worden veroorzaakt door varianten met subtielere effecten op gen-functie.

Deze resultaten definiëren dus vrij precies welke genen van een multigene panel test klinisch het meest bruikbaar zijn voor borstkankerrisico bepalingen en wat de risico’s zijn die bij een positieve testuitslag horen.

## Samenwerkende centra



### Contact

Heeft u vragen of opmerkingen? Aarzel dan niet om contact op te nemen met het Hebon-team:

Telefoon: 020-512 2484

Mail: [hebon@nki.nl](mailto:hebon@nki.nl)

Website: [www.hebon.nl](http://www.hebon.nl)



Denise Stommel-Jenner



Laura Hordijk



Rosa de Groot