

december 2020

In deze nieuwsbrief

- Inleiding
- Wat is Hebon ook alweer?
- Virtueel Hebon congres
- Hebon en COVID-19
- Greep uit nieuwe resultaten
- Update Hebon studies
- Hebon infrastructuur

Inleiding

Na lange tijd is dit eindelijk een nieuwe Hebon Nieuwsbrief en best een dikke. We willen dat, ook op verzoek van het deelnemerspanel, in de toekomst anders gaan doen. U vaker en korter over Hebon onderzoek informeren. Maar we hopen dat u deze keer nog zin heeft in een lange...

Wat is Hebon ook alweer?

De 'Hebon studie' is een overkoepelend onderzoeksproject ten behoeve van families met een verhoogd risico op borst- en eierstokkanker met verschillende sub-studies. Iemand doet mee aan het overkoepelende Hebon project door een deelnemersverklaring en een vragenlijst in te vullen. Met deze gegevens kan al veel Hebon onderzoek worden gedaan. Maar voor een sub-studie kunnen soms ook meer gegevens nodig zijn, zoals een regelmatige bloedafname, een extra vragenlijst of lichamelijk onderzoek. Daarom kunnen bepaalde Hebon deelnemers apart benaderd worden met de vraag of ze ook daaraan mee willen doen. 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 worden er een paar uitgelicht.

Open access en privacy

Het voordeel van Hebon is dat dezelfde gegevens door meerdere onderzoeksgroepen gebruikt kunnen worden en niet steeds opnieuw hoeven te worden verzameld. Daarmee is Hebon een 'open access' project. Dat wil niet zeggen, dat zomaar alles kan. De Stuurgroep beoordeelt onder meer of een nieuw onderzoeksplan binnen de Hebon doelstellingen valt en niet overlapt met ander onderzoek dat al gaande is. Ook het deelnemerspanel kijkt hierin kritisch mee. Daarnaast beoordeelt een onafhankelijke commissie of de informatie die wordt gegeven en de gegevens die worden verzameld, opgeslagen en gebruikt, voldoen aan alle ethische en privacy voorwaarden.

Virtueel Hebon congres

Op 12 en 13 november was de eerste virtuele editie van het jaarlijkse Hebon congres. Ieder jaar komen zo'n 100 klinisch genetici, radiologen, kankeronderzoekers en patiëntvertegenwoordigers bijeen om over nieuwe wetenschappelijke inzichten te horen en te ontdekken wat voor nieuwe onderzoeksprojecten er van start zullen gaan. Presentaties gingen onder andere over risicocommunicatie en management, en gepersonifieerde risicovoorspellingsmodellen. Ondanks dat online toch anders was dan voorgaande jaren was het zeker een geslaagd congres met veel interessante discussies.

Hebon en COVID-19

Het zijn vreemde tijden met de huidige coronamaatregelen in Nederland en de rest van de wereld. Deze impact zien wij ook terug in de uitvoering van onze studies. Sommige studies kunnen gewoon doorgaan, maar bij andere is bijvoorbeeld het laboratorium-onderzoek en het patiëntencontact uitgesteld, waardoor deze studies vertraging oplopen.



Greep uit nieuwe resultaten

In deze Nieuwsbrief doen we een greep uit de Hebon resultaten van 2018-2019. U kunt ook op de hoogte blijven van alle ontwikkelingen door ons te volgen via de website www.hebon.nl.

Baarmoederkanker bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie

In een Hebon studie hebben wij de kenmerken van baarmoedertumoren die optraden bij vrouwen met een erfelijke BRCA1 of BRCA2 mutatie onderzocht. In de eerste studie zijn deze tumoren uitgebreid microscopisch en genetisch onderzocht en bleek dat ruim de helft van deze tumoren daadwerkelijk veroorzaakt wordt door het niet goed werkende BRCA gen. Deze tumoren blijken specifieke kenmerken te hebben en ze lijken daarin, door de microscoop, heel erg op de eierstok- en borstkankers die door een BRCA1/2 mutatie worden veroorzaakt. Door vrouwen met baarmoederkanker met deze specifieke kenmerken te testen op BRCA1/2 mutaties kunnen wellicht BRCA families worden opgespoord.

De baarmoederkankers die veroorzaakt worden door het BRCA gendefect gedragen zich vaker agressiever dan de sporadisch voorkomende baarmoederkankers. Deze agressievere tumoren treden, logischerwijs, relatief vaker op bij vrouwen met een BRCA mutatie dan verwacht zou worden op basis van de verdelingen van de verschillende types baarmoederkanker in de Nederlandse bevolking. Of vrouwen met een BRCA mutatie ook een verhoogd risico hebben om baarmoederkanker te krijgen, wordt momenteel onderzocht in een epidemiologische vervolgstudie.

(de Jonge en anderen, Clinical Cancer Research 2019)

Preventieve borstverwijdering of screenen bij gezonde BRCA1 en BRCA2 mutatiedraagsters: verschil in levensverwachting?

Aanleiding

Vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie hebben een sterk verhoogd risico op het krijgen van borstkanker, vaak al op jonge leeftijd. Om borstkanker in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken worden BRCA1/2 mutatiedraagsters regelmatig gecontroleerd, d.w.z. jaarlijkse beeldvorming door MRI en mammografie. Om borstkanker en de daaropvolgende behandelingen te voorkomen kunnen vrouwen ook kiezen voor dubbelzijdige preventieve mastectomie (evt. gevolgd door een directe borstreconstructie). Een borstverwijdering is natuurlijk een enorme beslissing, maar na de borstverwijdering zijn de – voor sommige vrouwen zeer belastende – screeningsmomenten uiteraard niet meer nodig. De keus tussen een borst-verwijdering of

langdurige regelmatige controle is een ingrijpende persoonlijke beslissing, waarbij de afweging moet worden gemaakt tussen eventuele gevolgen voor het lichaamsbeeld, de zelfwaardering, de seksualiteit en de steeds terugkerende zorgen rond kanker. Bij alle afwegingen zou het ook van belang kunnen zijn om te weten of de uiteindelijke levensverwachting (het aantal verwachte levensjaren) verschilt tussen de twee opties. In dit onderzoek werd juist die vraag gesteld: verschilt de levensverwachting tussen 2 vrouwen van dezelfde leeftijd, van wie de een voor screening en de andere voor een operatie kiest?

Resultaten

Allereerst vonden we dat na dubbelzijdige preventieve mastectomie het risico op borstkanker inderdaad veel lager was dan bij regelmatige controle.

In een periode van gemiddeld tien jaar na de keus had 1 op de 100 BRCA1 draagsters na een preventieve borstverwijdering borstkanker en 27 op de 100 gescreende vrouwen. Bij BRCA2 draagsters werd in die periode geen borstkanker gevonden na de borstverwijdering en kregen 19 op de 100 vrouwen borstkanker tijdens regelmatige controle. Voor BRCA1 mutatiedraagsters, die kozen voor dubbelzijdige preventieve mastectomie, was de kans om aan de gevolgen van borstkanker te overlijden kleiner (0.3%) dan voor hen die kozen voor regelmatige controle (7%). Voor BRCA2 mutatiedraagsters vonden we weliswaar ook dat de kans om aan de gevolgen van borstkanker te overlijden iets kleiner was, wanneer gekozen werd voor een dubbelzijdige preventieve mastectomie, maar het verschil met dubbelzijdige preventieve mastectomie, maar het verschil met

de vrouwen die kozen voor regelmatige controle was zo klein dat de statistische toets geen significant lagere kans op overlijden liet zien. Dit betekent dat het verschil ook door toeval kan worden verklaard. Het kleine verschil komt deels doordat BRCA2-gerelateerde borstkankers zich wat later voordoen en over het algemeen gunstiger kenmerken met betere behandelmogelijkheden hebben dan BRCA1-gerelateerde borstkankers. Hierdoor is voor BRCA2 mutatie dragsters de kans om op korte termijn aan de gevolgen van borstkanker te overlijden al kleiner.

Omdat bekend is dat bij BRCA2-gerelateerde borstkankers de terugkeer van de ziekte vaak later optreedt, soms pas na 5 jaar. Ten aanzien van de kans om aan de gevolgen van borstkanker te overlijden hebben we gevonden dat deze kleiner is voor BRCA1

mutatiedraagsters die kiezen voor dubbelzijdige preventieve mastectomie (0.3%) dan voor hen die onder regelmatige controle blijven (7%). Voor BRCA2 mutatie dragsters, echter, is tot nu toe de kans om aan borstkanker te overlijden bij regelmatige controle van de borsten al klein (2%) en voorsnog niet significant anders, op basis van een statistische toets, dan na dubbelzijdige preventieve mastectomie (0%). Echter, we weten dat juist bij BRCA2-gerelateerde borstkankers terugkeer van de ziekte vaak later optreedt, soms pas na 5 of zelfs 10 jaar. Daarom dient de laatste bevinding nog wel bevestigd te worden bij een studieduur langer dan 10 jaar.

Wat betekent dit in de praktijk?

Het onderzoek laat zien dat een dubbelzijdige borstamputatie zeer effectief is om borstkanker te voorkomen, zowel voor vrouwen met een BRCA1 als BRCA2 mutatie.

Het is dus ook logisch dat er op den duur minder sterfte door borstkanker optreedt. Dit kon onder vrouwen met een BRCA1 mutatie ook worden bevestigd, voor vrouwen met een BRCA2 mutatie (nog) niet. Vrouwen met een BRCA1/2 mutatie hebben verschillende redenen om al dan niet voor een amputatie te kiezen. Deze studie draagt ertoe bij om hen beter over de langetermijneffecten te informeren.



Annette Heemskerk-Gerritsen

(Heemskerk-Gerritsen en anderen, Breast Cancer Research and Treatment, 2019)

Risicofactoren voor borstkanker van vrouwen met een BRCA1/2 mutatie - internationaal onderzoek



Mary-Beth Terry

Om het verband tussen leefgewoonten en het risico op borstkanker onder vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie beter te kunnen onderzoeken, zijn de Hebon gegevens op het Nederlands Kanker Instituut samengebracht met gegevens van vrouwen in andere Europese landen, zoals Frankrijk en Engeland, en vrouwen in Australië en de VS. Zo was het mogelijk om onder 10.000 vrouwen te onderzoeken wat de invloed is van het krijgen van kinderen, het gebruik van alcohol en roken en de preventieve operatie, waarbij eierstokken worden verwijderd.

Zwangerschappen

Voor vrouwen in het algemeen is bekend dat zij een lager risico op borstkanker ondervinden na meerdere zwangerschappen, en na het langdurig geven van borstvoeding. Wel doet die bescherming zich pas voor nadat het risico eerst juist hoger wordt na een zwangerschap. Na een zwangerschap boven het 25^e jaar neemt het risico eerst toe, waarna het risico na zo'n 20 jaar weer afneemt en lager wordt dan het risico van vrouwen zonder kinderen.

Nu blijkt uit internationaal onderzoek onder vrouwen die een BRCA1 mutatie dragen dat het risico op borstkanker niet verschilde tussen vrouwen met of zonder kinderen. Wel werd – ten opzichte van vrouwen zonder kinderen - voor vrouwen met 1 kind een licht (11%) verhoogd risico gevonden. Dat verhoogde risico veranderde in een beschermend effect als er meer zwangerschappen volgden.

Voor vrouwen met een BRCA2 mutatie bleken vrouwen met kinderen een 33% verhoogd risico op borstkanker te hebben in vergelijking met vrouwen zonder kinderen. Deze risicoverhoging bleef redelijk stabiel na meerdere zwangerschappen.

Vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie die langdurig borstvoeding hadden gegeven, ondervonden een verlaagd risico.

Dit was een van de eerste keren dat zo uitgebreid naar het effect van zwangerschappen op het risico op borstkanker bij BRCA1 en BRCA2 draagsters is gekeken. Er zal dus meer onderzoek zijn om uit te vinden hoe het precies zit.

(Terry en anderen, Journal of the National Cancer Institute, Cancer Spectrum, 2018)

Alcohol en roken

In het algemeen neemt het risico op borstkanker licht toe als meer alcohol wordt gedronken. Wij vonden onder vrouwen met een BRCA1/2 mutatie geen duidelijke relatie tussen alcohol en het risico op borstkanker.

De internationale onderzoeksgroep was echter nog steeds te klein om de lichte risicoverhoging uit te sluiten, zoals bekend voor vrouwen zonder mutatie. Wat roken betreft, blijkt het effect vergelijkbaar met wat bekend is voor vrouwen zonder mutatie. Vooral het roken op jonge leeftijd, voorafgaand aan de eventuele eerste zwangerschap, verhoogt het risico op borstkanker (10 jaar roken voor eerste zwangerschap: 7-8 extra diagnoses onder 100 70-jarige vrouwen met een BRCA1/2 mutatie). Stoppen met roken en mogelijk ook het minderen van alcohol lijken voor vrouwen met een BRCA1/2 mutatie dus extra voordeel op te leveren. Maar helaas is het zo dat, ook als zij deze leefgewoonten zouden aanpassen en daarmee hun risico naar beneden zouden brengen het bereikte, lagere, risico op borstkanker nog steeds hoog blijft.



Li Hongyan

(Li en anderen, *International Journal of Cancer*, 2019)

Preventieve eierstokverwijdering

Bij vrouwen zonder BRCA1/2 mutatie wordt een operatie, waarin de eierstokken worden verwijderd, gevolgd door een lager risico op borstkanker. De bescherming is sterker als de operatie voor de menopauze plaatsvindt. De bescherming op borstkanker is nooit de reden van de operatie, maar wel een gunstig bijwerking op de lange termijn. Het zou dus mooi zijn als hetzelfde ook voor vrouwen met een BRCA1/2 mutatie geldt, omdat zij een hoog risico lopen op beide tumoren, zowel eierstok- als borstkanker.

Bij vrouwen met een BRCA1 mutatie, die de eierstokken voor hun menopauze hadden laten verwijderen, werd na die operatie helaas geen lager risico op borstkanker gevonden. Bij vrouwen met een BRCA2 mutatie echter wel. Bij hen was de bescherming sterker naarmate het langer geleden was dat de operatie had plaatsgevonden. Het ging dan om een halvering van het borstkankerrisico na 5 jaar of langer, dus een belangrijke verlaging van het risico.

Mogelijk is dit verschil te verklaren doordat de hormonen die de eierstokken voor de menopauze produceren, vaker een rol spelen bij het ontstaan van een bepaald type borstkanker waarin veel

‘receptoren’ voor die hormonen voorkomen (zgn. hormoonreceptor positieve of hormoongevoelige borstkanker). Dit type borstkanker komt veel voor bij vrouwen zonder BRCA1/2 mutatie en bij BRCA2mutatie draagsters, maar veel minder bij vrouwen die een BRCA1 mutatie dragen.

Het is helaas niet mogelijk om eierstokkanker op tijd op te sporen via een screeningsmethode. Vanwege het hoge risico op eierstokkanker, overwegen veel vrouwen met een BRCA1 en BRCA2 mutatie daarom een preventieve eierstokverwijdering. Vrouwen met een BRCA2 mutatie kunnen hierbij onze bevinding, dat deze operatie ook het borstkankerrisico verlaagt (halveert), mee laten wegen in de keuze, ook met betrekking tot de leeftijd waarop die operatie eventueel plaatsvindt.

(Mavaddat en anderen, *Breast Cancer Research*, 2020)



Nasim Mavaddat

Update Hebon studies waarvoor gegevensverzameling nu plaatsvindt

Lange-termijn effecten van een preventieve eierstokverwijdering: de HARMOny studie

Met de Corona crisis is het een vreemde tijd om onderzoek te doen. Veel ligt logischerwijs stil en wij proberen onze tijd goed te besteden. In maart bleek dat wij het klinische deel van onze studie (bloedafname, een CT-scan van het hart en een botdichtheidsmeting) moesten stilleggen. Om toch door te kunnen gaan vragen wij aan onze studiedeelnemers om alvast de online vragenlijst en de online geheugentest in te laten vullen, en dit gaat ontzettend goed! Alle deelnemers die mee willen doen begrijpen dat het nu allemaal net even anders gaat dan eerst en het enthousiasme om mee te doen is er nog steeds.



Lara Terra


Inmiddels zijn wij weer herstart in een paar centra, waar wij iedere dag nog steeds ontzettend blij mee zijn. Wij hebben er alle vertrouwen in dat 2021 een veel beter jaar gaat worden en dat we in de andere centra ook van start kunnen gaan.

Via deze weg willen wij alle studiedeelnemers bedanken voor hun geduld! Voor vragen en/of opmerkingen mag u altijd contact opnemen met de arts-onderzoekers, Lara Terra en Maarten Beekman, via 020-5129081 of harmony@nki.nl.



Maarten Beekman

STEP: Vroege detectie van borstkanker in bloed



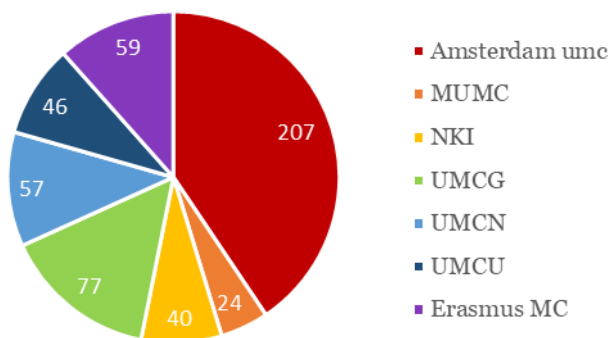
Eind 2017 is het STEP onderzoek van start gegaan bij BRCA1/2 mutatiedraagsters. Dit onderzoek heeft tot doel een bloedtest te ontwikkelen om vroegtijdig borstkanker op te sporen. Het onderzoek wordt gedaan door onderzoekers van het VUmc in samenwerking met Hebon.

Er zijn tot nu toe 946 vrouwen aangeschreven vanuit diverse afdelingen Klinische Genetica van een Academisch Centrum in Nederland. Al 510 vrouwen doen mee! In cirkeldiagram hieronder staat de verdeling van de deelnemers.



Het onderzoeksteam bestaat uit v.l.n.r.: Hanne Meijers-Heijboer – hoofdonderzoeker, Klaartje van Engelen – klinisch geneticus, Rob Wolthuis – moleculair bioloog, Saskia van Mil – uitvoerend onderzoeker.

Deelnemende centra



STEP zoekt nog meer deelnemers!

Meedoen aan STEP betekent 6 bloedafnames over een periode van 3 jaar. Deze bloedafname vindt in dezelfde week als de borstcontrole plaats. Als deelnemer bepaalt u zelf waar de bloedafname plaatsvindt (huisarts, ziekenhuis of prikpost). De bloedprik-pakketjes worden elk halfjaar naar het huisadres gestuurd. De deelnemers hebben totaal al 1200 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 of telefoonnummer 020- 444 1450.

CHEK2

Het afgelopen jaar is de Hebon-CHEK2 studie van start gegaan en een groot aantal personen heeft inmiddels een uitnodiging ontvangen voor deelname. Dit zijn allemaal vrouwen die zelf getest zijn op het dragen van een CHEK2 mutatie. Zijzelf of iemand anders binnen hun familie bleek hierbij deze mutatie te dragen. Alle geteste familieleden uit deze CHEK2-families worden, ongeacht hun persoonlijke uitslag, uitgenodigd voor deelname.

Het doel van deze Hebon-CHEK2 studie is om een beter beeld te krijgen van de risico's op borstkanker, het gebruik en de waarde van borstcontrole screening, het ziektebeloop en de overleving in CHEK2-families. Daarnaast willen we inzichten krijgen in de kenmerken van CHEK2-gerelateerde borstkanker.

Meedoen aan de Hebon-CHEK2 studie betekent het invullen van een (online) Hebon vragenlijst en het geven van toestemming voor het gebruik van uw gegevens (bijv. borstcontroles en eventuele behandeling) uit medische dossiers en voor koppeling met landelijke databestanden.

Deelname zal een belangrijke bijdrage leveren aan het toekomstige beleid in CHEK2 families door optimalisatie van de detectie en behandeling van CHEK2-gerelateerde borstkanker. Hiermee kunnen we ook de jonge en toekomstige generaties beter voorlichten.

Op dit moment doen al 750 vrouwen mee! Vanuit de meeste centra zijn de uitnodigingen al verstuurd en als laatste zullen binnenkort de CHEK2-families uit het Radboud UMC en het Maastricht UMC benaderd worden voor deelname.



Maartje Schreurs

Wilt u meer weten? Kijk voor meer informatie op de website van Hebon of neem contact op met Maartje Schreurs, de studievoordrager van de Hebon-CHEK2 studie, via hebon.chek2@erasmusmc.nl.

Hebon infrastructuur

Met veel plezier kunnen we melden dat KWF kankerbestrijding subsidie heeft verstrekt om de Hebon infrastructuur te versterken. Het project is begin augustus 2020 van start gegaan en heeft drie hoofddoelstellingen: 1) de dataverzameling en data-opschoning efficiënter en nog veiliger te laten verlopen, zodat deze aan de laatste ICT- en privacy- inzichten voldoet, 2) naast de genetisch-getest onderzoeksgroep ook een niet-geteste groep met een verhoogd risico, bij Hebon te betrekken en 3) de standaard dataverzameling van het overkoepelende project uit te breiden met gegevens die voor het voorspellen van het borstkanker risico van belang zijn.



Als een familie met een matig/hog risico op borst- en eierstokkanker voor het eerst genetisch wordt getest, wordt helaas nog steeds in verreweg de meeste gevallen de genetische oorzaak niet gevonden. Het heeft dan geen zin andere familieleden te testen. Via het geteste familielid ontvangen de andere familieleden hooguit een algemene 'familiebrief', die is opgesteld door de afdeling Klinische Genetica. Verder raken deze families snel uit beeld, terwijl in deze families relatief veel borstkanker op jonge leeftijd voorkomt. Jaarlijks wordt 1 op de 5 borstkankers bij vrouwen jonger dan 50 jaar ontdekt (3.000 van de 14.000), dus voordat het bevolkingsonderzoek van start gaat. Mogelijk leidt een meer op de persoon afgestemde inschatting van het risico op borstkanker, tot een beter en effectiever screeningsadvies voor jonge vrouwen met een verhoogd risico.



Het infrastructuur project zal onderzoek naar deze meer persoonlijke risico-inschatting faciliteren. Daarvoor zijn meer soorten gegevens nodig zoals de zogenaamde 'borstdensiteit', die af te leiden is van een borstfoto, een familiestamboom, die bruikbaar is om ermee te 'rekenen' en een genetische test van ruim 300 varianten van het DNA. Het gaat hierbij om varianten die veel in de bevolking voorkomen en op zichzelf maar zwak met het risico op borstkanker samenhangen, maar samen wel een verschil kunnen maken. Daarom zal aan sommige Hebon deelnemers ook gevraagd worden of zij aan deze test willen meedoen.

Hebon panelleden gezocht

Het Hebon onderzoek kan alleen plaatsvinden als onderzoekers en de familieleden die het onderzoek betreft, met elkaar samenwerken. We vinden het daarom belangrijk contact te onderhouden met de Hebon deelnemers via een panel, dat de belangen van de onderzoeksgroep behartigt. Bent u Hebon deelnemer en lijkt het u interessant om zich aan te sluiten bij het Deelnemerspanel?

Wij vragen panelleden om advies over zaken rondom de communicatie richting de deelnemers (uitnodigingsbrieven, vragenlijsten of deze nieuwsbrief bijvoorbeeld). Ook worden ingediende onderzoeksvorstellen voorgelegd. Momenteel zijn we op zoek naar een aantal nieuwe panelleden. Heeft u interesse en wilt u meer weten over het Deelnemerspanel stuur dan een email naar hebon@nki.nl

Bedankt!

Hartelijk bedankt voor de onmisbare bijdrage die u als deelnemer levert aan het onderzoek naar erfelijke borst- en eierstokkanker.

“Onderzoek door en voor familieleden”

Samenwerkende centra



Contact

Heeft u vragen of opmerkingen? Aarzel dan niet om met de coördinatoren Denise of Rosa contact op te nemen.



Rosa de Groot



Denise Stommel-Jenner

☎ 020 512 2484 ✉ hebon@nki.nl 🌐 www.hebon.nl 🐦 @Hebonstudie