

VU Research Portal

Cancer risks and hormonal modifiers of risks in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

Brohet, R.M.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Brohet, R. M. (2013). *Cancer risks and hormonal modifiers of risks in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Knowing the genes, what are the risks?* [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

In Nederland wordt jaarlijks bij meer dan 13.000 vrouwen borstkanker vastgesteld. Het is daarmee de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. De incidentie van borstkanker is de laatste decennia sterk gestegen en de kans dat een vrouw gedurende haar leven borstkanker krijgt wordt momenteel geschat op ongeveer 12%. Het aantal vrouwen dat overlijdt aan borstkanker is de laatste decennia aanzienlijk gedaald, dankzij een eerdere diagnose door bevolkingsonderzoek en een betere behandeling. Maar ondanks deze dalende trend is de borstkankersterfte in Nederland nog steeds hoog. Van alle gynaecologische tumoren is eierstok- of ovariumkanker de meest levensbedreigende en heeft een slechte prognose. Het aantal vrouwen dat jaarlijks wordt gediagnosticeerd met eierstokkanker is na 1992 licht gedaald en de kans dat een vrouw deze vorm van kanker krijgt vóór haar 75^{ste} levensjaar is 1,5%.

Bij ongeveer 5-10% van alle vrouwen met borst- of ovariumkanker is erfelijke aanleg de doorslaggevende factor bij het ontstaan van de ziekte. Bij een erfelijke aanleg kunnen borst- en eierstokkanker samen voorkomen in één familie. Andere kenmerken van erfelijke aanleg zijn het optreden van borstkanker voor het 50ste levensjaar, borstkanker in beide borsten, en mannelijk borstkanker in de familie. In de jaren 90 van de vorige eeuw werden twee borstkankergenen BRCA1 (1994) en BRCA2 (1995) ontdekt, die de overerving van borst- en ovariumkanker in families kunnen verklaren. Vrouwen met een mutatie in één van deze twee genen hebben een sterk verhoogd risico op borst- en ovariumkanker. Daarnaast zorgen de genen voor een autosomaal dominante overerving in een familie. Dit betekent dat kinderen van vrouwen of mannen met een BRCA-mutatie, 50% kans hebben op deze mutatie. Naast BRCA1/2 zijn er nog andere hoogrisico-genen voor erfelijke borstkanker, maar deze komen slechts zelden voor. Geschat wordt dat bij ongeveer 20-25% van de borstkankergevallen onder vrouwen met een positieve familiegeschiedenis voor borst- en/of ovariumkanker toe te schrijven is aan mutaties in één van deze hoogrisico-genen.

Op basis van eerdere studies is geschat dat vrouwen met mutaties in één van de borstkankergenen een 60 tot 80% risico hebben om voor hun 70ste levensjaar borstkanker te ontwikkelen. Het risico op ovariumkanker werd geschat op 30 tot 60% bij een BRCA1-mutatie en 5-10% bij een BRCA2-mutatie. Deze eerste risicoschattingen zijn gebaseerd op studies van het 'Breast Cancer Linkage Consortium' (BCLC). De families in deze studies werden geselecteerd vanwege het grote aantal borst- en ovariumkankergevallen in de familie. Hierdoor zijn de risico's mogelijk te hoog geschat. Een meta-analyse op basis van minder geselecteerde populaties leidde inderdaad tot lagere risicoschattingen, maar deze zijn mogelijk niet representatief voor de families die de genetische centra consulteren.

De grote variatie in de hoogte van het borst- en/of ovariumkanker risico onder vrouwen met een mutatie in de BRCA genen suggereert dat andere dan erfelijke factoren het kankerrisico ook kunnen beïnvloeden en dat risicoverschillen tussen populaties kunnen bestaan. Het bepalen van de precieze omvang van dit risico is echter van wezenlijk belang bij het maken van keuzes omtrent periodieke controles van de borsten en het al dan niet preventief verwijderen van borsten en/of ovaria. In dit proefschrift werd het risico op borst- en ovariumkanker in Nederlandse BRCA1/2 families berekend. De heterogeniteit of variatie in het risico binnen en tussen BRCA1/2 families en de factoren die deze variatie kunnen

bepalen, werden bestudeerd (hoofdstuk 2). Daarnaast werd onderzocht of er naast borst- en ovariumkanker ook andere tumoren die in de families voorkomen, behoren tot het tumorspectrum van de twee genen (hoofdstuk 3 en 4). Tot slot werd onderzocht of hormonale factoren zoals het gebruik van de anticonceptiepillen en hormonale medicatie tegen overgangsklachten, het ontstaan van borstkanker bij vrouwen met een BRCA mutatie kan beïnvloeden (hoofdstuk 5 en 6).

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft een 'family-based'-studie vanuit de landelijke werkgroep **HEReditair Borst en Ovariumkanker Nederland (HEBON)**. Deze werkgroep werd in 1998 opgezet om studies zoals beschreven in dit proefschrift mogelijk te maken en biedt thans het kader voor de coördinatie van landelijke studies naar erfelijke borst- en ovariumkanker. In deze HEBON-studie werd het risico op borst- en ovariumkanker geschat in Nederlandse families met een BRCA1- of BRCA2-mutatie en met specifieke mutaties van Nederlandse origine of 'founder'-mutaties. De families zijn afkomstig van zeven verschillende klinisch-genetische centra in Nederland en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET). Deze families zijn minder geselecteerd dan de families die zijn opgenomen in eerdere 'family-based'-studies van de BCLC en ze variëren sterk in hun familiebelasting. De leeftijdsspecifieke relatieve en cumulatieve borst- en ovariumkankerrisico's of penetrantie werd berekend op basis van segregatieanalyse en de Nederlandse incidentiecijfers voor borst- en ovariumkanker, waarbij gebruik werd gemaakt van het computerprogramma MENDEL. De families in de studie werden geselecteerd vanwege het voorkomen van borst- en ovariumkanker in de familie. Daarnaast werd voor het vinden van een mutatie in de familie bij voorkeur het jongste aangedane familielid getest. In de berekeningen werd daarom rekening gehouden met deze vormen van selectie (ook wel ascertainment en testing bias genoemd) om overschatting van het risico te voorkomen.

In totaal zijn gegevens van 582 BRCA1- en 176 BRCA2-families meegenomen in de risicoberekeningen. Deze studie vormt hiermee internationaal het grootste cohort van BRCA1/2-families voor het berekenen van borst- en ovariumkankerrisico's onder BRCA1/2-mutatiedraagsters. Het cumulatieve risico op borstkanker op de leeftijd van 70 jaar werd geschat op 45% voor BRCA1- en 27% voor BRCA2-mutatiedraagsters. Het risico op ovariumkanker werd geschat op 31% en 6% voor respectievelijk BRCA1- en BRCA2-mutatiedraagsters. Deze schattingen zijn hiermee lager dan eerdere schattingen van zowel de BCLC-studies als de meta-analyse. De variatie in risico (of risicoheterogeniteit) tussen en binnen de families werd bestudeerd aan de hand van het effect van geboortecohort, familiegeschiedenis en de locatie van mutaties binnen het gen. Onder BRCA1-mutatiedraagsters nam het relatieve risico op borstkanker significant toe voor recente geboortecohorten en bij een sterkere familiebelasting of familiegeschiedenis. Daarnaast leek de positie van de mutatie in het BRCA1-gen het borst- en ovariumkankerrisico te beïnvloeden, hetgeen wijst op een mogelijke genotype-fenotype correlatie voor BRCA1-mutaties. Voor BRCA2-mutaties kon deze variatie in risico niet worden aangetoond. Het cohorteffect voor BRCA1-mutaties werd nader bestudeerd door het risico te berekenen voor BRCA1-mutatiedraagsters geboren vóór en na 1940. Het risico op borstkanker voor vrouwen met een BRCA1-mutatie geboren na 1940 steeg naar 65% op de leeftijd van 70 jaar, terwijl het borstkankerrisico voor vrouwen geboren vóór 1940 op 26% werd geschat. Voor ovariumkanker werden de risico's geraamd op 45% en 12% voor vrouwen die respectievelijk na en vóór 1940 waren geboren. Kort samengevat: het geschatte cumulatieve risico op borst- en

ovariumkanker in Nederlandse families met een BRCA1- en BRCA2-mutatie is lager dan eerder werd gerapporteerd, terwijl een sterk verschil bestaat in risicogrootte tussen beide genen. De lage schatting voor vrouwen met een BRCA1-mutatie kan een gevolg zijn van de aanwezigheid van oude geboortecohorten, families met een lagere familiebelasting of specifieke mutaties in het gen. Voor BRCA1-mutatiedraagsters geboren na 1940 komt het borst- en ovariumkankerrisico weer op het niveau van de meta-analyse. De invloed van het geboortecohort kan worden verklaard door een veranderde leefstijl en door omgevingsfactoren, terwijl de invloed van de familiegeschiedenis een aanwijzing is voor het effect van genetische factoren. Voor BRCA2-families is de studiepopulatie nog te klein om de variatie in risico goed te kunnen bestuderen.

Naast borst- en ovariumkanker zijn er aanwijzingen dat ook andere vormen van kanker tot het tumorspectrum van BRCA1/2 mutaties horen. In dit proefschrift werd daarom het risico op andere tumoren dan borst- en ovariumkanker apart onderzocht onder BRCA1 en BRCA2 families. **Hoofdstuk 3** beschrijft het risico op andere vormen van kanker dan borst- of ovariumkanker. Voor het berekenen van het risico op andere tumoren werd gebruik gemaakt van de zogenaamde 'kin-cohort'-methode. Met deze methode werden familieleden met een kans van 50% om drager te zijn van een mutatie geselecteerd voor de analyse. Het relatieve risico (RR) werd berekend door de waargenomen kankerspecifieke incidentie in het cohort te vergelijken met de verwachte tumor-, geslachts- en leeftijdsspecifieke incidentiecijfers in de Nederlandse algemene populatie. In 517 BRCA1-families werden 667 andere tumoren dan borst- en ovariumkanker waargenomen. Hiervan was 43% histologisch geverifieerd. Onder BRCA1-mutatiedraagsters werd een significant verhoogd risico gevonden voor baarmoederhals- (RR=4,41), keel- (RR=3,56), baarmoeder- (RR=2,77), maag- (RR=2,59) en darmkanker (RR=2,51). Een verlaagd risico werd gevonden voor rectum- (RR=0,22), long- (RR=0,83), nierkanker (RR=0,26) en melanoom (RR=0,47). Omdat het verhoogde risico op darmkanker voornamelijk werd gevonden onder vrouwen zou dit effect een gevolg kunnen zijn van misdiagnoses van ovariumkanker. In tegenstelling tot wat eerdere BCLC-studies laten zien, bleek in ons onderzoek het risico op prostaatkanker op jonge leeftijd en het risico op pancreaskanker niet verhoogd.

Het risico op andere tumoren dan borst- en ovariumkanker in 139 BRCA2-families wordt in **hoofdstuk 4** beschreven. Histologische verificatie was beschikbaar voor 46% van de tumoren en de totale kincohortanalyse bestond uit 1.811 familieleden. Een significant verhoogd risico werd gevonden voor pancreas- (RR=5,9), prostaat- (RR=2,7), bot- (RR=14,4) en keelkanker (RR=7,3).

De resultaten van hoofdstuk 3 en 4 tonen aan dat de expressie van de BRCA1- en BRCA2-genen mogelijk samengaat met een verschillend fenotype. Mutaties in BRCA1 lijken geassocieerd te zijn met gynaecologische tumoren zoals baarmoederhals- en baarmoederkanker, terwijl prostaat- en pancreaskanker eerder passen bij het BRCA2-fenotype.

In een internationale cohortstudie van BRCA1/2-mutatiedraagsters (IBCCS) werd onderzocht in hoeverre omgevingsfactoren het risico op borst- en ovariumkanker kunnen beïnvloeden bij vrouwen met een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Eerder onderzoek toonde aan dat door het operatief verwijderen van de ovaria het risico op borstkanker onder BRCA-mutatiedraagsters tot bijna de helft werd gereduceerd. Dit wijst erop dat factoren die samenhangen met

de voortplanting en/of oestrogenen en progestagenen van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van borstkanker onder vrouwen met een BRCA-mutatie. Voor dit proefschrift werd in twee IBCCS-studies de invloed van orale anticonceptiva (de pil) en hormonale suppletie op het ontstaan van borstkanker onder BRCA1/2-mutatiedraagsters onderzocht.

Voor **hoofdstuk 5** werd de associatie tussen het gebruik van de anticonceptiepil en de kans op borstkanker bij 1.601 BRCA1/2-mutatiedraagsters afkomstig uit de internationale IBCCS-studie bestudeerd. In een retrospectieve cohortanalyse werd met een gewogen regressie-analyse de hazard ratio (HR) berekend en gecorrigeerd voor mogelijke testing bias. Deze vorm van bias kan optreden doordat in een cohort van BRCA-mutatiedraagsters vrouwen met borstkanker oververtegenwoordigd zijn, omdat zij eerder worden getest op een mutatie (zie ook hoofdstuk 2). Daarnaast werd onderzocht of survival bias van invloed kan zijn op de uitkomsten. Deze vorm van bias kan optreden in een cohort van prevalentie borstkanker gevallen. Indien bijvoorbeeld gebruik van de anticonceptiepil de prognose van borstkanker gunstig beïnvloedt, kan dat er toe leiden dat aangedane mutatie draagsters mogelijk meer de pil hebben gebruikt, hetgeen weer kan leiden tot een overschatting van het risico. Door een 'pseudo-incident'-cohortanalyse uit te voeren onder patiënten die recent zijn gediagnosticeerd, kan survival bias worden gereduceerd. In de 'overall' cohortanalyses bleek dat het gebruik van de anticonceptiepil geassocieerd is met een verhoogde kans op borstkanker ten opzichte van mutatie draagsters die nooit de anticonceptiepil hebben gebruikt (HR=1,47). Maar omdat dit effect niet werd gevonden in de 'pseudo-incident'-cohortanalyses en omdat de verwachte trends zoals bekend in de algemene bevolking niet werden gevonden, is meer onderzoek nodig om het effect van de pil definitief te bepalen. Opvallend was het significant verhoogde risico op borstkanker bij langdurig gebruik van de pil vóór de eerste zwangerschap. Dit effect werd gevonden voor BRCA1-, maar niet voor BRCA2-mutatiedraagsters (HR=1,49 en HR=2,58, voor respectievelijk BRCA1 en BRCA2 mutaties).

Hoofdstuk 6 beschrijft het verband tussen het gebruik van hormonale suppletie (HRT) tegen overgangsklachten en het risico op borstkanker onder 3.364 BRCA1/2-mutatiedraagsters uit het IBCCS-cohort. In deze retrospectieve studie werd de gewogen regressietechniek uitgevoerd in een 'pseudo-incident'-cohort van BRCA1/2-mutatiedraagsters. Onder 224 vrouwen met een natuurlijke menopauze en een BRCA1/2-mutatie was het postmenopauzaal HRT-gebruik geassocieerd met een statistisch niet-significant verhoogd risico op borstkanker (HR=1,42). Dit in tegenstelling tot een eerdere studie waarin een beschermend effect van HRT werd gesuggereerd. Een statistisch verhoogd risico op borstkanker werd echter wel gevonden voor het gebruik van HRT vlak na de start van de menopauze (HR=2,78). Hiermee werd bevestigd dat het moment van starten met HRT, zoals recent beschreven in een studie onder de algemene bevolking, ook een rol speelt bij het ontstaan van postmenopauzale borstkanker onder BRCA1/2-mutatiedraagsters. Daarnaast bleek dat HRT mogelijk het beschermend effect van een preventieve verwijdering van de ovaria teniet doet, maar grotere studies zijn nodig om dit effect van HRT te valideren.

Klinische implicaties

Het feit dat niet alle draagsters van een BRCA1- of BRCA2-mutatie ook daadwerkelijk borst- en/of ovariumkanker ontwikkelen (incomplete penetrantie) geeft een indicatie dat het risico wordt gemodificeerd door andere genetische of niet-genetische factoren. Een betere

inschatting van deze factoren zal bijdragen tot betere risicoschattingen en potentiële mogelijkheden om deze risico's te verlagen.

De cumulatieve risico's op borst- en ovariumkanker op de leeftijd van 70 jaar waren 45% en 31% voor BRCA1-mutatiedraagsters en 28% en 7% voor BRCA2-mutatiedraagsters. Deze risico's zijn beduidend lager dan eerder gepubliceerd, maar in relatieve en absolute zin blijven ze substantieel. In dit proefschrift wordt beschreven dat voor BRCA1-mutatiedraagsters de risico's variëren met geboortecohort en familiegeschiedenis, waarbij vrouwen uit een meer recent geboortecohort en vrouwen met een sterkere kankerbelaste familiegeschiedenis hogere borst- en ovariumkankerrisico's hebben. Echter, voor BRCA2-mutatiedraagsters was deze risicovariatie veel minder duidelijk.

De risicoberekeningen zoals beschreven in dit proefschrift zijn van belang voor de counseling van vrouwen en mannen afkomstig uit BRCA1/2-families. Bij het bepalen van het risico op borst- en ovariumkanker voor een individuele adviesvraagster is het belangrijk rekening te houden met het type gen, het geboortecohort en de familiebelasting. Het in Cambridge ontwikkelde web-based programma BOADICEA, gebaseerd op de maximum likelihood-methode, geeft meer accurate persoonspecifieke risicoschattingen dan de modellen die thans worden gebruikt in de klinisch-genetische praktijk. De risicoschattingen in dit proefschrift blijken hierbij nauw aan te sluiten en kunnen de basis vormen voor meer accurate risicopredictie modellen. Dergelijke modellen zullen aansluiten bij het huidige besef dat de familiale clustering van borst- en ovariumkanker een polygenetisch model volgt, waarbij naast een sterk predisponerend gen ook laagpenetrante, veel voorkomende genetische varianten en leefstijlfactoren een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan ervan.

Het verhoogde risico op cervix-, baarmoeder- en mogelijk maagkanker in BRCA1-mutatiedraagsters, dat in eerdere studies werd beschreven, kon in dit proefschrift worden bevestigd. Echter, in tegenstelling tot wat eerdere studies laten zien, werden bij BRCA1-mutatiedraagsters geen verhoogde risico's voor prostaat- en pancreaskanker gevonden. Bij BRCA2-mutatiedragers bleken deze risico's wel verhoogd. Bij een adviesvraagster afkomstig uit een hoogrisico-familie zou de klinisch geneticus alert moeten zijn op het vóórkomen van bovengenoemde kwaadaardige tumoren, vooral op een leeftijd jonger dan 65 jaar, omdat deze geassocieerd kunnen zijn met een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Mutatiedragers en -draagsters zouden zich ook extra bewust moeten zijn van het belang van beschikbare bevolkingsonderzoeken voor bovengenoemde tumoren, zoals bijvoorbeeld screening op baarmoederhalskanker voor BRCA1-mutatiedraagsters. In studieverband wordt momenteel onderzoek gedaan naar de beste methode van screening voor pancreascarcinoom. De uitkomsten van deze studie zijn belangrijk voor BRCA2-gendragers, maar minder voor BRCA1-mutatiedragers. Een internationale studie onder mannen met een mogelijk verhoogd prostaatkankerrisico (de IMPACT-studie) onderzoekt het nut van bestaande en nieuwe screeningsmethoden voor BRCA1- en BRCA2-mutatiedragers, met als doel te komen tot effectieve screeningsrichtlijnen voor mannen met een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Echter, gebaseerd op de resultaten in dit proefschrift, zou deze screening kunnen worden beperkt tot BRCA2-mutatiedragers.

Het verhoogde risico op darmkanker in BRCA1-mutatiedragers, zoals werd gerapporteerd in

verschillende eerdere studies, inclusief de BCLC-studie, kon niet worden bevestigd in dit proefschrift. De mogelijkheid van misclassificatie van ovariumkanker zou moeten worden onderzocht. Op dit moment is screening op darmkanker daarom nog niet aangewezen.

In de ontwikkeling van borstkanker is een belangrijke rol weggelegd voor de hormonen oestrogeen en progesteron. Afhankelijk van het hormoontype kan langdurige blootstelling aan deze hormonen, of blootstelling aan hogere doses, het risico op borstkanker verhogen, terwijl verminderde blootstelling beschermend kan werken. Ofschoon is bewezen dat de anticonceptiepil beschermend werkt tegen ovariumkanker in BRCA1- en BRCA2-mutatiedraagsters, wordt in dit proefschrift en in andere studies aangetoond dat de pil het borstkankerrisico onder mutatiedraagsters juist kan verhogen. Hoewel dit nog verder moet worden onderzocht, zijn mogelijk specifieke types anticonceptiepreparaten niet geschikt voor BRCA1/2-mutatiedraagsters. Het koperhoudend spiraaltje zou een goede optie kunnen zijn voor deze vrouwen omdat dit het risico op borstkanker niet verhoogt. Het feit dat er dan ook geen beschermend effect tegen ovariumkanker is, is wellicht geen belangrijke overweging omdat Nederlandse mutatiedraagsters veelvuldig kiezen voor een preventieve verwijdering van de ovaria. Een alternatief zou kunnen zijn om gedurende de adolescentie de nieuwe piltypes te gebruiken, waarbij een lage oestrogeendosering wordt gecombineerd met een derivaat van natuurlijk progesteron, om dan later over te schakelen op een koperspiraaltje.

Gebruik van hormonale suppletie (HRT) kort na de natuurlijke menopauze verhoogde het risico op borstkanker in onze studie. Daarnaast vonden we dat hormonale suppletie na een preventieve verwijdering van de ovaria het beschermende effect op borstkanker lijkt te verzwakken. Mutatiedraagsters zouden bewust moeten worden gemaakt van dit potentiële effect. Echter, de studiepopulatie was nog te klein en in de toekomst zijn meer en grotere studies nodig om de associatie tussen hormonale suppletie en borstkankerrisico te begrijpen. Tot nu toe zijn de resultaten gelijk aan hetgeen werd gevonden in de algemene bevolking. Vooralsnog mag worden aangenomen dat dezelfde effecten gelden voor BRCA1/2-mutatiedraagsters. Deze effecten zijn: een licht verhoogd risico op borstkanker gedurende gebruik van HRT; een hoger risico voor een combinatie van oestrogeen en progesteron in vergelijking met alleen oestrogeen; en een risicoverhoging bij langer gebruik van HRT.