

Samenvatting

Mutaties in de kiembaan van de tumor suppressor genen BRCA1 en BRCA2 zorgen voor een erfelijk verhoogd risico op mamma- en ovariumcarcinoom bij de vrouw. Genetische abnormaliteiten ontstaan in alle soorten kankers, echter de BRCA gerelateerde weg is van cruciaal belang, omdat het dient voor het DNA reparatiesysteem.

Ondanks deze algemene functie, komen voornamelijk mamma- en ovariumcarcinoom voor bij vrouwen met een dergelijke mutatie. Vrouwen met een dergelijk verhoogd risico hebben als optie, om zichzelf te beschermen tegen deze tumoren, het volgen van een intensief screeningsprogramma of het preventief laten verwijderen van het risico weefsel, in dit geval zowel de mammae als de adnexa.

Het *doel van dit proefschrift (Hoofdstuk I)* was om te onderzoeken of er predicatieve markers dan wel preventieve maatregelen zijn die tezamen een risico profiel vormen voor vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op kanker.

In het kort:

1. Evaluatie van de effectiviteit van alle gynaecologische screening programma's in Nederland bij draagsters van de BRCA1/2 mutatie.
2. Evaluatie van de tumormarker CA125 in vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom.
3. Premaligne laesies onderzoeken die kunnen voorkomen in profylactisch verwijderd risico weefsel en analyseren of dergelijke afwijkingen ook gezamenlijk voorkomen in zowel de mammae als de adnexa.
4. Meten van de antilichamen tegen MUC1 in vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op kanker, om te analyseren of deze immuunreactie een rol speelt bij de preventie tegen kanker.

In **Hoofdstuk II** worden de resultaten beschreven van de *gynaecologische screening op ovariumcarcinoom* van alle BRCA1/2 mutatie draagsters in Nederland. Doel van de studie was om te analyseren hoe de therapietrouw was van deze vrouwen en de effectiviteit van dit screeningsprogramma. De effectiviteit werd gemeten door het aantal geobserveerde tumoren te vergelijken met het aantal tumoren wat men zou mogen verwachten op basis van incidentie. In totaal werden 888 vrouwen met een bewezen BRCA1/2 mutatie geïncludeerd. De vrouwen werden jaarlijks gescreend voor 75% van hun totale periode van follow-up. Therapie, of beter gezegd screeningstrouw, daalde naarmate de follow-up langer was. Vijf van de tien incidentele kwaadaardige tumoren waren interval tumoren, dat wil zeggen gediagnosticeerd na een normale screeningsbezoek met een periode van 3-10 maanden er tussen. Geen verschil in stadiumverdeling werd gevonden tussen interval carcinomen en carcinomen ontdekt tijdens een screeningsbezoek. Acht van de tien tumoren waren al in een stadium III/IV

SAMENVATTING

(80%). Tumoren gediagnosticeerd in families zonder screening hadden een overeenkomstige stadium distributie (77% in stage III/IV). Het aantal tumoren gevonden tijdens screening was niet significant meer dan men zou mogen verwachten (Gestandaardiseerde Incidentie Ratio (SIR): 1,5; 95% Betrouwbaarheidsinterval: 0,7-2,8). Voor de subgroep die echt volledig screeningstrouw was, werd eenzelfde ratio gevonden (SIR: 1,6; 95% Betrouwbaarheidsinterval: 0,5-3,6). Deze studie geeft dus aan dat de effectiviteit van gynaecologische screening voor het detecteren van ovariumcarcinoom in een vroeg stadium niet te verwachten is, zelfs niet bij een goede therapietrouw.

In **Hoofdstuk III** wordt de waarde van het *longitudoonaal meten van CA125* in vrouwen met een erfelijk verhoogd risico beschreven. Deze studie was opgezet om te analyseren of er een toename zou zijn van de tumormarker CA125 bij zowel vrouwen met een premaligne afwijking als vrouwen met een maligne afwijking van de adnexa. Een significant hogere waarde van de CA125 werd gezien bij vrouwen met de diagnose dysplasie in de adnexa. Voorspellend voor ovarium carcinoom was de relatieve verandering van het CA125 gehalte. Voorspellend voor dysplasie was de absolute hoogte van CA125. Binnen de normale breedte van CA125 gehalte was de kans om dysplasie te ontdekken in de adnexa 48% voor CA125 boven of gelijk aan 14 U/ml, maar de kans op ovarium carcinoom was aanzienlijk kleiner (7%).

In **Hoofdstuk IV** beschrijven we het aantal (*pre*)maligne laesies en andere histopathologische aspecten gevonden in profylactisch verwijderd weefsel; zowel in de mammae - als in de adnexa. Weefsel was afkomstig van 85 vrouwen die een profylactisch bilaterale salpingo-ooforectomy (pBSO) ondergingen en van 59 vrouwen die een profylactisch mastectomy (pM) ondergingen. Controle weefsel was afkomstig van gezonde vrouwen die een mamma-reductie operatie hadden ondergaan (N=99) of een adnex operatie in het kader van een benigne afwijking (N=72). In vrouwen met een BRCA1/2 mutatie was de prevalentie van een (*pre*)maligne afwijkingen in de adnexa 50% (95% BI 26-74) indien zij ouder dan 40 jaar waren en 14% (95% BI 0-58) indien jonger dan 40 jaar. De prevalentie van een (*pre*)maligne afwijking in de borst voor deze zelfde groep vrouwen van 40 jaar en ouder was 0% (95% BI 0-16) met een BRCA1/2 mutatie en 47% (95% BI 21-73) waarbij geen mutatie was gedetecteerd. Geen associatie kon worden aangetoond tussen het hebben van een (*pre*)maligne afwijking in zowel de mammae als de adnexa in 28 vrouwen die beide operaties hebben ondergaan, maar de prevalentie van een laesie was significant hoger in de adnexa dan in de mammae.

Lobulitis was een nieuwe, onverwachte en frequente bevinding in profylactisch verwijderd borstweefsel afkomstig van vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op borstkanker, en wordt beschreven in **Hoofdstuk V**. Lobulitis werd gedefinieerd als de aanwezigheid van meer dan 100 lymfocyten en/of plasma cellen per lobule, aanwezig in meer dan een slide, niet in relatie zijnde met een andere epitheliale laesie, in morfologische normale lobules zonder periductitis.

Lobulitis werd aangetroffen in 21 van de 41 (51%) patiënten met verhoogd risico; deze afwijking was aanwezig in maar 8 van de 82 (10%) controle vrouwen ($P < 0.0001$). Lobulitis was gelijk gedistribueerd tussen vrouwen met een bewezen mutatie (14/25) en vrouwen met een erfelijk verhoogd risico waarbij geen mutatie kon worden aangetoond (7/16). Echter de

aanwezigheid van lobulitis was significant vaker te zien bij BRCA1 dan bij BRCA2 draagsters ($P = 0.021$). In geen van de cases was atrofie dan wel destructie te zien van de aangedane lobules.

Karakterisering van deze lymfocyten in lobulitis, geassocieerd met erfelijk verhoogd risico op borstkanker, is beschreven in het addendum toegevoegd aan **Hoofdstuk V**. Doel van deze studie was om de aard van dit lymfocyttaire infiltraat te kunnen beschrijven tussen cases en een controle groep. De T-cellen (DC3) waren dominant aanwezig ten opzichte van de B-cellen (CD20) die sporadisch aanwezig waren.

In **Hoofdstuk VI** wordt de *humorale immuun respons tegen MUC1* in vrouwen met een BRCA1/2 mutatie beschreven. The rationale achter dit onderzoek was de eventuele mogelijkheid van profylactisch vaccineren te beargumenteren. Bekend is dat patiënten met een vroeg stadium mammacarcinoom met een humorale respons tegen MUC1 een hogere kans hebben op het uitblijven van metastasen en een langere ziekte-vrije overleving hebben, wat een mogelijke rol van MUC1 antilichamen in het verminderen van hematogene verspreiding van tumorcellen en tumorgroei suggereert. IgG antilichamen tegen MUC1 werden gemeten met de ELISA techniek in serum afkomstig van 422 vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op mamma- en/of ovariumcarcinoom afgenomen voor elke gynaecologische screeningsvisite en een controlegroep van 370 op leeftijd gemaakte, gezonde vrouwen. MUC1 IgG antilichaam waarden reikten significant lager in draagsters van de BRCA1/2 mutatie dan in vrouwen uit de controlegroep. De mediane IgG waarde was niet significant anders in patiënten die borstkanker ontwikkelden en vrouwen die een profylactische mastectomie ondergingen of vrouwen met een recidief van het mammacarcinoom.

De volgende conclusies volgen uit dit proefschrift:

1. Effectiviteit, in de zin van verschuiving van stadium, kan niet worden aangetoond van de huidige gynaecologische screening. Toegevoegd, ondanks de hoge compliantie aan het screeningsschema werden er niet meer tumoren gevonden door screening.
2. Serum CA125 waarden kunnen een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van dysplasie in de eierstokken en eileiders
3. Premaligne laesies van de mammae komen niet tegelijkertijd voor met premaligne afwijkingen in de adnexa. Premaligne laesies in laatst genoemde weefsels komen frequenter voor.
4. Lobulitis is een frequente afwijking in de borst bij vrouwen met een erfelijk verhoogd risico op mamma- en/of ovariumcarcinoom.
5. Een lagere waarde van antilichamen tegen MUC1, die mogelijk een preventieve rol kunnen spelen in de ontwikkeling van adenocarcinomas, is aanwezig in het serum van vrouwen met een BRCA1/2 mutatie, wat een mogelijke rol van deze BRCA1/2 mutatie suggereert met het immuunsysteem.