



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The genetic etiology of familial breast cancer: Assessing the role of rare genetic variation using next generation sequencing**

Hilbers, F.S.M.

### **Citation**

Hilbers, F. S. M. (2020, July 7). *The genetic etiology of familial breast cancer: Assessing the role of rare genetic variation using next generation sequencing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/123226>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/123226>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/123226> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Hilbers, F.S.M.

**Title:** The genetic etiology of familial breast cancer: Assessing the role of rare genetic variation using next generation sequencing

**Issue Date:** 2020-07-07

## Dankwoord

Promoveren is hard werken, maar promotieonderzoek doe je gelukkig niet alleen. Hieronder wil ik graag een aantal mensen in het bijzonder bedanken die direct of indirect hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift.

Peter Devilee, bedankt dat je mij de mogelijkheid hebt geboden om dit promotieonderzoek in jouw groep uit te voeren. Jouw vertrouwen in een goede afloop en het geduld in de laatste fase zijn van groot belang geweest voor de succesvolle afloop van dit traject.

Christi van Asperen, ik ben je erg dankbaar voor je aanmoedigen en positieve blik. Jij was voor de dit proefschrift de cruciale link met de klinische praktijk en de families waarvoor we dit onderzoek uiteindelijk voor gedaan hebben.

Caro Meijers, bedankt voor jouw ondersteuning in het lab. Jouw efficiënte en goed georganiseerde manier van werken hebben zeker bijgedragen aan de kwaliteit van dit onderzoek.

Maaïke Vreeswijk, ik ben je erg dankbaar voor het feit ik altijd mijn verhaal bij je kwijt kon. De gesprekken met jou hebben me meer dan eens belangrijke inzichten opgeleverd, zowel voor mijn promotieonderzoek als voor mijn verdere wetenschappelijke carrière.

Ook mijn andere kamergenoten, Juul Wijnen en later Ellen Thomassen, en alle andere leden van de Tumgen groep wil ik bedanken voor vele gezellige gesprekken en levendige wetenschappelijke discussies.

Haico van Attikum, ik ben je erg dankbaar voor de mogelijkheid om de functionele analyse van *XRCC2* varianten in jouw groep uit te voeren samen met Martijn Luijsterburg en Wouter Wiegant. Jullie advies en scherpe analytische blik is van groot belang geweest voor dit hoofdstuk.

Mijn promotieonderzoek heeft gebruik gemaakt van een aantal complexe technieken en analysemethoden. Daarom wil ik graag ook de personen bedanken die mij over de jaren van advies voorzien hebben op het gebied van next generation sequencing en bioinformatica, met name Sophie Greve, Yavuz Ariyurek, Jeroen Laros, Peter van 't Hof en Leon Mei.

Ook familie en vrienden wil ik bedanken voor hun steun, in het bijzonder mijn ouders die altijd voor mij klaar hebben gestaan. Mijn zusje, Francisca, ik ben ik erg dankbaar voor het luisterend oor dat je zo vaak hebt geboden, de aanmoedigen en, in deze laatste fase, jouw praktische hulp als paranimf.

Tenslotte wil ik ook alle patiënten en hun familieleden bedanken die toestemming hebben gegeven voor het gebruik van hun DNA in dit onderzoek. Zonder hen had dit proefschrift niet tot stand kunnen komen.

## Curriculum Vitae

Florentine Hilbers werd geboren op 14 juni 1986 in Wilnis. In 2004 behaalde ze haar Vwo-diploma aan het Veenlanden College in Mijdrecht en begon ze aan haar studie Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Na het behalen van haar bachelor diploma, vervolgde ze haar studie met een master Epidemiologie aan het Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES) van de Erasmus Universiteit in Rotterdam.

Tijdens haar master liep zij stage op de afdeling Psychosociaal onderzoek en Epidemiologie van het Nederlands Kanker Instituut onder begeleiding van Floor van Leeuwen en Marjanka Schmidt. Hier deed zij onderzoek naar de associatie van veel voorkomende genetische varianten in *TGF $\beta$ 1* en *PAI-1* en het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte in patiënten behandeld met radiotherapie voor borstkanker. Dit project resulteerde in een publicatie en een presentatie op het nationaal congres van de Vereniging voor Epidemiologie (WEON).

In mei 2010 begon zij met haar promotieonderzoek in de Tumor Genetica groep van de afdeling Humane Genetica in het LUMC onder begeleiding van Professor Peter Devilee en Professor Christi van Asperen. Dit door het KWF gefinancierde onderzoek richtte zich op het verhelderen van de genetische basis van familiare borstkanker met behulp van next generation sequencing. Naast de publicaties in dit proefschrift, heeft zij de resultaten van dit onderzoek onder meer gepresenteerd op het jaarlijkse congres van de American Society of Human Genetics.

In Februari 2016 verruilde zij Leiden voor Brussel om daar als scientific advisor aan de slag te gaan bij Breast International Group, een netwerk van academische onderzoeksgroepen op het gebied van klinisch borstkankeronderzoek. Hier draagt zij bij aan diverse klinische trials op het gebied van borstkanker, waaronder MINDACT, (Neo)ALTTO, PYTHIA en LORELEI. Binnen deze studies focust zij vooral op het vinden van nieuwe biomarkers die de therapiegevoeligheid van een tumor voorspellen. Daarnaast is zij nauw betrokken bij de AURORA-studie, een moleculair screening programma voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker.

## Publicatielijst

1. **Hilbers FSM**, Boekel NB, van den Broek AJ, van Hien R, Cornelissen S, Aleman BMP, van 't Veer LJ, van Leeuwen FE, Schmidt MK. Genetic variants in TGFbeta-1 and PAI-1 as possible risk factors for cardiovascular disease after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:115–21.
2. Park DJ, Lesueur F, Nguyen-Dumont T, Pertesi M, Odefrey F, Hammet F, Neuhausen SL, John EM, Andrulis IL, Terry MB, Daly M, Buys S, Le Calvez-Kelm F, Lonie A, Pope BJ, Tsimiklis H, Voegelé C, **Hilbers FM**, Hoogerbrugge N, Barroso A, Osorio A, Giles GG, Devilee P, Benitez J, Hopper JL, Tavtigian SV, Goldgar DE, Southey MC. Rare mutations in XRCC2 increase the risk of breast cancer. *Am J Hum Genet* 2012;90:734–9.
3. **Hilbers FS**, Wijnen JT, Hoogerbrugge N, Oosterwijk JC, Collee MJ, Peterlongo P, Radice P, Manoukian S, Feroce I, Capra F, Couch FJ, Wang X, Guidugli L, Offit K, Shah S, Campbell IG, Thompson ER, James PA, Trainer AH, Gracia J, Benitez J, van Asperen CJ, Devilee P. Rare variants in XRCC2 as breast cancer susceptibility alleles. *J Med Genet* 2012;49:618–20.
4. Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, Duran M, Osorio A, Moreno L, Gonzalez-Neira A, Rosa-Rosa JM, Sinilnikova O, Mazoyer S, Hopper J, Lazaro C, Southey M, Odefrey F, Manoukian S, Catucci I, Caldes T, Lynch HT, **Hilbers FSM**, van Asperen CJ, Vasen HFA, Goldgar D, Radice P, Devilee P, Benitez J. Whole exome sequencing suggests much of non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. *PLoS One* 2013;8:e55681.
5. **Hilbers FS**, Meijers CM, Laros JFJ, van Galen M, Hoogerbrugge N, Vasen HFA, Nederlof PM, Wijnen JT, van Asperen CJ, Devilee P. Exome sequencing of germline DNA from non-BRCA1/2 familial breast cancer cases selected on the basis of aCGH tumor profiling. *PLoS One* 2013;8:e55734.
6. Southey MC, Park DJ, Nguyen-Dumont T, Campbell I, Thompson E, Trainer AH, Chenevix-Trench G, Simard J, Dumont M, Soucy P, Thomassen M, Jonson L, Pedersen IS, Hansen TV, Nevanlinna H, Khan S, Sinilnikova O, Mazoyer S, Lesueur F, Damiola F, Schmutzler R, Meindl A, Hahnen E, Dufault MR, Chris Chan T, Kwong A, Barkardottir R, Radice P, Peterlongo P, Devilee P, **Hilbers F**, Benitez J, Kvist A, Torngren T, Easton D, Hunter D, Lindstrom S, Kraft P, Zheng W, Gao Y-T, Long J, Ramus S, Feng B-J, Weitzel JN, Nathanson K, Offit K, Joseph V, Robson M, Schrader K, Wang S, Kim YC, Lynch H, Snyder C, Tavtigian S, Neuhausen S, Couch FJ, Goldgar DE. COMPLEXO: identifying the missing heritability of breast cancer via next generation collaboration. *Breast Cancer Res* 2013;15:402.
7. **Hilbers FSM**, Vreeswijk MPG, van Asperen CJ, Devilee P. The impact of next generation sequencing on the analysis of breast cancer susceptibility: a role for extremely rare genetic variation? *Clin Genet* 2013;84:407–14.
8. Peterlongo P, Catucci I, Colombo M, Caleca L, Mucaki E, Bogliolo M, Marin M, Damiola F, Bernard L, Pensotti V, Volorio S, Dall'Olio V, Meindl A, Bartram C, Sutter C, Surowy H, Sorcin V, Dondon M-G, Eon-Marchais S, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Sinilnikova OM, Mitchell G, James PA, Thompson E, Marchetti M, Verzeroli C, Tartari C, Capone GL, Putignano AL, Genuardi M, Medici V, Marchi I, Federico M, Tognazzo S, Matricardi L, Agata S, Dolcetti R, Della Puppa L, Cini G, Gismondi V, Viassolo V, Perfumo C, Mencarelli MA, Baldassarri M, Peissel B, Roversi G, Silvestri V, Rizzolo P, Spina F, Vivanet C, Tibiletti MG, Caligo MA, Gambino G, Tommasi S, Pilato B, Tondini C, Corna C, Bonanni B, Barile M, Osorio A, Benitez J, Balestrino L, Ottini L, Manoukian S, Pierotti MA, Renieri A, Varesco L, Couch FJ, Wang X, Devilee P, **Hilbers FS**, van Asperen CJ, Viel A, Montagna M, Cortesi L, Diez O, Balmana J, Hauke J, Schmutzler RK, Papi L, Pujana MA, Lazaro C, Falanga A, Offit K, Vijai J, Campbell I, Burwinkel B, Kvist A, Ehrencrona H, Mazoyer S, Pizzamiglio S, Verderio P, Surrallés J, Rogan PK, Radice P. FANCM c.5791C>T nonsense mutation (rs144567652) induces exon skipping, affects DNA repair activity and is a familial breast cancer risk factor. *Hum Mol Genet* 2015;24:5345–55.
9. **Hilbers FS**, Luijsterburg MS, Wiegant WW, Meijers CM, Volker-Albert M, Boonen RA, van Asperen CJ, Devilee P, van Attikum H. Functional Analysis of Missense Variants in the

- Putative Breast Cancer Susceptibility Gene XRCC2. *Hum Mutat* 2016;37:914–25.
10. Risi E, Biagioni C, Benelli M, Migliaccio I, McCartney A, Bonechi M, Guarducci C, **Hilbers F**, Di Cosimo S, Huober J, Romagnoli D, Boccalini G, Vitale S, Sotiriou C, Biganzoli L, Di Leo A, Malorni L. An RB-1 loss of function gene signature as a tool to predict response to neoadjuvant chemotherapy plus anti-HER2 agents: a substudy of the NeoALTO trial (BIG 1-06). *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919891608.
  11. Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, **Hilbers FS**, Schuehly U, Korde L, Azim HAJ, Di Cosimo S, Tenglin RC, Huober J, Baselga J, Moreno-Aspitia A, Piccart-Gebhart M, Gelber RD, de Azambuja E, Ignatiadis M. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTO (BIG 1-06) and ALTO (BIG 2-06) trials. *Cancer* 2019;125:307–16.
  12. Di Cosimo S, Appierto V, Pizzamiglio S, Tiberio P, Iorio MV, **Hilbers F**, de Azambuja E, de la Pena L, Izquierdo M, Huober J, Baselga J, Piccart M, de Braud FG, Apolone G, Verderio P, Daidone MG. Plasma miRNA Levels for Predicting Therapeutic Response to Neoadjuvant Treatment in HER2-positive Breast Cancer: Results from the NeoALTO Trial. *Clin Cancer Res* 2019;25:3887–95.
  13. Lambertini M, Campbell C, Gelber RD, Viale G, McCullough A, **Hilbers F**, Korde LA, Werner O, Chumsri S, Jackisch C, Wolff AC, Vaz-Luis I, Ferreira AR, Prat A, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Loi S, de Azambuja E. Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early breast cancer: exploratory analysis from the ALTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177:103–14.
  14. Lakeman IMM, **Hilbers FS**, Rodriguez-Gironde M, Lee A, Vreeswijk MPG, Hollestelle A, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Olah E, Vasen HFA, van Asperen CJ, Devilee P. Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non-BRCA1/2 breast cancer families. *J Med Genet* 2019;56:581–9.
  15. Di Cosimo S, Appierto V, Pizzamiglio S, Silvestri M, Baselga J, Piccart M, Huober J, Izquierdo M, de la Pena L, **Hilbers FS**, de Azambuja E, Untch M, Pusztai L, Pritchard K, Nuciforo P, Vincent-Salomon A, Symmans F, Apolone G, de Braud FG, Iorio MV, Verderio P, Daidone MG. Early Modulation of Circulating MicroRNAs Levels in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21. doi:10.3390/ijms21041386
  16. Delaloge S, Piccart M, Rutgers E, Litiere S, van 't Veer LJ, van den Berkmortel F, Brain E, Dudek-Peric A, Gil-Gil M, Gomez P, **Hilbers FS**, Khalil Z, Knox S, Kuemmel S, Kunz G, Lesur A, Pierga J-Y, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Thompson AM, Viale G, Zoppoli G, Vuylsteke P, Tryfonidis K, Poncet C, Bogaerts J, Cardoso F. Standard Anthracycline Based Versus Docetaxel-Capecitabine in Early High Clinical and/or Genomic Risk Breast Cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO1901371.
  17. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, **Hilbers FS**, Werner O, Chumsri S, Dueck A, Kroep JR, Gomez H, Láng I, Rodeheffer RJ, Ewer MS, Suter T, de Azambuja E. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer* 2020;122:1453–60.
  18. **Hilbers FS**, van 't Hof PJ, Meijers CM, Mei H, Michailidou K, Dennis J, Hogervorst FBL, Nederlof PM, van Asperen CJ, Devilee P. Clustering of known low and moderate risk alleles rather than a novel recessive high-risk gene in non-BRCA1/2 sib trios affected with breast cancer. *Int J Cancer Published Online First: 7 May 2020. doi:10.1002/ijc.33039*
  19. **Hilbers FS**, Aftimos P. Expanding the landscape of actionable genomic alterations in metastatic breast cancer: comprehensive genomic profiling for all? *Annals of Oncology Published Online First: 16 May 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.004*
  20. Piccart MJ, **Hilbers FS**, Bliss JM, Caballero C, Frank ES, Renault P, Naït-Kaoudjt R, Schumacher E, Spears PA, Regan MM, Gelber RD, Davidson NE, Norton L, Winer EP, On Behalf of the

- BIG-NABCG Collaboration. The road map to safe and well-designed de-escalation trials of systemic adjuvant therapy for solid tumors. *Submitted*
21. Aftimos P, Oliveira M, Irrthum A, Benelli M, Nili Gal-Yam E, Robson M, Fumagalli D, Ndozeng J, di Leo A, Sotiriou C, Ciruelos E, De Azambuja E, Viale G, Scheepers E, Curigliano G, Bliss JM, Reis-Filho J, Colleoni M, Balic M, Cardoso F, Albanell J, Duhem C, Marreaud S, Rojas B, Gombos A, Wildiers H, Guerrero Zotano AL, Hall P, Bonetti A, Larsson K, De Giorgis M, Khodaverdi S, Greil R, Sverrisdóttir Á, Caballero C, Loibl S, Linderholm B, Zoppoli G, Davidson NE, Johannsson O, Bedard P, Loi S, Knox S, Cameron D, Harbeck N, Yates L, Lasa-Montoya M, Brandao M, Vingiani A, Venet D, **Hilbers FS**, Piccart MJ. Genomics and transcriptomics analyses of breast cancer primaries and matched metastases in AURORA, the Breast International Group (BIG) molecular screening initiative. *Submitted*
  22. Pondé N, Agbor-Tarh D, Dal Lago L, Korde LA, **Hilbers F**, Jackisch C, Werner O, Gelber RD, Jatoi A, Dueck AC, Moreno-Aspitia A, Sotiriou C, de Azambuja E, Piccart M. Tolerability and Toxicity of Trastuzumab or Trastuzumab + Lapatinib in Older Patients: A Sub-analysis of the ALTTO Trial (BIG 2-06; NCCTG (Alliance) N063D). *Submitted*.

