



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Exploring the role of homologous recombination deficiency and BRCA1/2 mutations in endometrial cancer

Jonge, M.M. de

Citation

Jonge, M. M. de. (2021, September 28). *Exploring the role of homologous recombination deficiency and BRCA1/2 mutations in endometrial cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3214105>

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/1887/3214105>

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Gedurende het leven wordt het DNA van organismen voortdurend blootgesteld aan factoren die schade aan het DNA veroorzaken. Adequate herkenning en reparatie van deze DNA schade is belangrijk. Indien dit niet gebeurt, kunnen namelijk blijvende veranderingen in het DNA van cellen ontstaan, ook wel mutaties genoemd. Deze mutaties kunnen vervolgens leiden tot celdood, ontregelde celgroei en kanker. Om het ontstaan mutaties te voorkomen, hebben cellen meerdere herstelmechanismen beschikbaar. Deze herstelmechanismen worden “DNA damage response pathways” genoemd.

Mutaties die gedurende het leven ontstaan worden *somatische mutaties* genoemd. Deze verworven mutaties zijn maar in een deel van de cellen aanwezig. Erfelijke mutaties zijn daarentegen al aanwezig in de zaadcel of eicel en deze bevinden zich in alle cellen van de nakomeling. Deze mutaties worden ook wel *kiembaanmutaties* genoemd.

Kiembaanmutaties kunnen leiden tot erfelijke tumorsyndromen. Familieleden waarbij de kiembaanmutatie aanwezig is hebben een vergroot risico op het ontwikkelen van kanker. Een bekend erfelijk tumorsyndroom is het erfelijke borst- en eierstokkanker syndroom (HBOC syndroom) waarbij vrouwen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van borst- en eierstokkanker. Dit syndroom wordt meestal veroorzaakt door kiembaanmutaties in het *BRCA1* of *BRCA2* gen.

Het dragen van een kiembaanmutatie in *BRCA1/2* heeft belangrijke klinische consequenties. Zo kunnen familieleden ervoor kiezen om te laten onderzoeken of zij ook drager zijn van de *BRCA1/2* kiembaanmutatie. Vrouwen met een kiembaanmutatie kunnen vanwege het hoge absolute risico op borst- en eierstokkanker (borstkanker: *BRCA1*, 50-59% en *BRCA2*, 42-51%; eierstokkanker: *BRCA1*, 34-45% en *BRCA2*, 13-21%) kiezen om uit voorzorg hun borsten of eierstokken te laten verwijderen, respectievelijk risico-verlagende mastectomie en risico-verlagende salpingo-ovariëctomie genoemd. Ook is gebleken dat tumoren met een *BRCA1/2* mutatie (zowel somatisch als kiembaan) extra gevoelig zijn voor bepaalde soorten chemotherapie en Poly (ADP Ribose) Polymerase (PARP)-remmers. Deze laatste betreft een vrij nieuwe therapie.

BRCA1 en *BRCA2* zijn tumor suppressor genen die essentieel zijn voor het behoud van het DNA en haar functies. Ze spelen, samen met andere genen (o.a. *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*), een cruciale rol bij de correcte reparatie van DNA dubbelstrengsbreuken. Dit proces wordt homologe recombinatie reparatie genoemd. *BRCA1/2*-deficiënte tumoren,

waar het BRCA gen bijvoorbeeld niet goed werkt als gevolg van een mutatie, zijn niet in staat om homologe recombinatie uit te voeren en worden daarom homologe recombinatie deficiënt (HRD) genoemd.

Tumoren die HRD zijn hebben bepaalde “genomische littekens” waaraan ze herkend kunnen worden. Daarnaast hebben borsttumoren en eierstoktumoren die ontstaan bij vrouwen met kiembaanmutaties in het *BRCA1* of *BRCA2* gen ook andere karakteristieke kenmerken. Zo worden deze tumoren gekenmerkt door de frequente aanwezigheid van somatische *TP53*-mutaties en een groot aantal somatische copy-number veranderingen (SCNA). Ook tonen deze tumoren vaker een bepaalde kenmerkende groeiwijze. Borsttumoren die ontstaat bij *BRCA1* kiembaanmutatie draagsters zijn bijvoorbeeld vaak van hoge graad, zijn van het basal-like subtype en bevatten veel tumor infiltrerende lymfocyten. Hooggradig sereuze eierstokkanker, de vorm van eierstokkanker die meestal optreedt bij vrouwen met een kiembaanmutatie in *BRCA1* of *BRCA2*, laat vaker een solide, pseudo-endometrioid of overgangstype groeipatroon zien, terwijl de klassieke groeiwijze van deze tumoren juist papillair is.

Baarmoederkanker (endometriumcarcinoom) wordt vooralsnog niet beschouwd als onderdeel van het *BRCA1/2*-geassocieerde HBOC syndroom. Dit komt met name doordat eerdere epidemiologische studies die onderzoek hebben gedaan naar het endometriumcarcinoomrisico bij *BRCA1/2* kiembaanmutatie draagsters tegenstrijdige resultaten lieten zien (**hoofdstuk 5**, aanvullende tabel S1). Deze tegenstrijdige resultaten zijn vermoedelijk het resultaat van een (te) kleine studie omvang, een jonge inclusieleeftijd met korte follow-up met dientengevolge een laag aantal endometriumcarcinoom events.

Wanneer naar tumorkenmerken wordt gekeken zijn er wel degelijk aanwijzingen dat een deel van de endometriumcarcinomen *BRCA1/2*-geassocieerd is. Endometriumcarcinoom kan door de patholoog op twee manieren ingedeeld worden: op basis van hoe deze er onder de microscoop uitziet, ook wel “histologische” typering genoemd, of op basis van de genetische afwijkingen die in de tumor aanwezig zijn, ook wel “moleculaire” typering genoemd. De meest voorkomende histologie van endometriumcarcinoom is het endometrioidetype (80%). Het sereuze subtype komt hierna het meest voor (5-10%). Het sereuze endometriumcarcinoom behoort tot de ‘p53-abnormale/SCNA-hoge’ moleculaire groep, de groep endometriumcarcinomen met de slechtste overlevingskansen. Opvallend is dat grote overeenkomsten worden gezien tussen borst- en eierstokkanker die voorkomt bij vrouwen met kiembaanmutatie in *BRCA1/2* en endometriumcarcinomen van de p53-abnormale/SCNA-hoge moleculaire groep. Zo hebben deze tumoren net als *BRCA1/2* geassocieerde borst- en eierstokkanker vaak een somatische *TP53* mutatie en tonen ze een hoog aantal SCNA. Ook tonen deze endometriumcarcinomen morfologisch overeenkomsten met *BRCA1/2* geassocieerde eierstokkanker.

Deze overeenkomsten suggereren dat *BRCA1/2* wel degelijk een rol zou kunnen spelen bij de ontwikkeling van endometriumcarcinomen. Indien dit inderdaad het geval is, kan dit gevolgen hebben voor de behandeling van deze endometriumcarcinomen en voor de omvang van risico-verlagende operaties. Daarnaast zou het hebben van bepaalde vormen van endometriumcarcinoom een reden kunnen zijn voor erfelijkheidsonderzoek naar kiembaanmutaties.

Er zijn meerdere redenen om bij vrouwen erfelijkheidsonderzoek naar *BRCA1/2* mutaties te verrichten. Voorbeelden hiervan zijn het optreden van borstkanker bij een vrouw jonger dan 40 jaar, het ontwikkelen van triple negatieve (basal-like) borstkanker onder de leeftijd van 60 jaar (dit betreft het subtype dat vaak gezien wordt bij *BRCA1* mutatie draagsters), of het hebben van een eerste of tweedegraads familielid met een kiembaanmutatie in het *BRCA1* of *BRCA2* gen. Sinds enkele jaren wordt ook geadviseerd om alle vrouwen met een epitheliale vorm van eierstokkanker op *BRCA1/2* mutaties te testen vanwege de hoge kans op het vinden van een *BRCA1/2* kiembaanmutatie (20% in vrouwen met hooggradig sereuze eierstokkanker, waarvan 14% kiembaan en 6% somatisch).

De klassieke werkwijze voor het opsporen van kiembaanmutaties is door middel van bloedonderzoek dat via een afdeling Klinische Genetica wordt uitgevoerd na genetische counseling. Een nadeel van deze werkwijze is dat een groot deel van de vrouwen met eierstokkanker naar de klinisch geneticus wordt verwezen voor erfelijkheidsonderzoek, terwijl circa 85% uiteindelijk geen kiembaanmutatie zal hebben. Ook worden somatische mutaties, dus de mutaties die alleen in de tumor aanwezig zijn, op deze manier niet opgespoord. Dit terwijl het hebben van zo'n mutatie wél een vereiste kan zijn alvorens behandeling met PARP-inhibitors gegeven kan worden. Omdat zowel kiembaanmutaties als somatische mutaties opgespoord kunnen worden in het tumor-DNA, zou een werkwijze waar eerst het tumor-DNA wordt onderzocht efficiënter zijn. Alleen bij het vinden van een mutatie (die kan zowel somatisch als kiembaan van oorsprong zijn) is dan verwijzing naar de klinisch geneticus nodig. Alvorens dit kan worden gedaan moet echter wel blijken dat deze werkwijze betrouwbaar is.

Inhoud van dit proefschrift

In het eerste deel van dit proefschrift (**hoofdstuk 2, hoofdstuk 3, hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5**) hebben we onderzocht of endometriumcarcinoom onderdeel is van het *BRCA1/2* geassocieerde HBOC syndroom. Dit hebben we gedaan door eerst te onderzoeken of HRD voorkomt in endometriumcarcinomen. Indien dit het geval is, zou dit ondersteunen dat *BRCA1/2* mogelijk een rol heeft bij het ontstaan van endometriumcarcinoom. Hierna hebben we onderzocht of endometriumcarcinomen die ontstaan bij vrouwen met een kiembaanmutatie in het *BRCA1/2* gen bepaalde karakteristieke moleculaire en morfologische kenmerken vertonen. Voorts hebben we onderzocht of vrouwen met een *BRCA1/2* mutatie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van endometriumcarcinoom ten opzichte van de algemene populatie.

Dit hebben we gedaan door middel van een analyse van eerder gepubliceerde studies (meta-analyse). Ook hebben we gekeken naar het aantal endometriumcarcinomen dat was ontstaan bij vrouwen met een bewezen kiembaan *BRCA1/2* mutatie uit een groot nationaal cohort, het Erfelijk Borst- en Eierstokkanker Onderzoek Nederland (HEBON) studie cohort. Deze hebben we vergeleken met het aantal endometriumcarcinomen die waren ontstaan bij vrouwen zonder *BRCA1/2* kiembaanmutatie uit hetzelfde cohort, en met het verwachte aantal endometriumcarcinomen op basis van cijfers van de Nederlandse bevolking.

Tot slot hebben we in **hoofdstuk 6** gekeken of *BRCA1/2* mutatie analyse betrouwbaar uitgevoerd kan worden op tumor DNA. Indien dit het geval is zou deze “tumor-first” benadering toegepast kunnen worden als (pre)screening om te bepalen welke vrouwen naar de klinisch geneticus verwezen moeten worden.

Homologe recombinatie deficiëntie in endometriumcarcinomen

In **hoofdstuk 2** hebben we een pilotstudie verricht naar het voorkomen van HRD in een prospectief verzamelde serie endometriumcarcinomen. Middels een functionele analyse (RAD51-test) hebben we gekeken of tumorcellen in staat waren homologe recombinatie reparatie uit te voeren. RAD51 is een eiwit dat aan het einde van de homologe recombinatie reparatie een functie heeft. In de normale situatie accumuleert RAD51 ter plaatse van de DNA dubbelstrengsbreuk en zorgt die ervoor dat de kapotte DNA streng naast de intacte, homologe DNA streng kan worden gelegd. De intacte DNA streng kan vervolgens als sjabloon worden gebruikt om het gat (de DNA dubbelstrengsbreuk) te repareren. Bij de RAD51-test worden eerst DNA dubbelstrengsbreuken gemaakt in de tumorcellen door de tumor na de operatie, dus buiten het lichaam van de patiënt, te bestralen. Vervolgens wordt gekeken of de tumorcellen in staat zijn om RAD51 naar deze DNA dubbelstrengsbreuken te brengen. Indien geen RAD51-foci gevormd worden betekent dit dat de tumorcellen HRD zijn.

In deze pilotstudie bleek 50% van de endometriumcarcinomen uit de p53-abnormale/SCNA-hoge moleculaire subgroep HRD te zijn. Hoewel endometrioid-type endometriumcarcinoom het meest voorkomt, waren alle HRD tumoren van niet-endometrioïde histologie (sereus endometriumcarcinoom of carcinosarcoom). In de andere moleculaire subgroepen kwam geen HRD voor. Deze resultaten suggereren dat HRD een belangrijk mechanisme is bij de ontwikkeling van p53-abnormale/SCNA-hoge endometriumcarcinomen.

De observatie dat HRD vaak voorkomt in p53-abnormaal/SCNA-hoge endometriumcarcinomen biedt mechanistische ondersteuning om deze patiëntengroep te behandelen met therapieën die dit reparatiedefect uitbuiten, namelijk platinum-bevattende chemotherapie en PARP-remmers. PARP-remmers zijn voornamelijk niet geregistreerd als behandeling voor endometriumcarcinoom en onderzoek naar de effectiviteit van deze geneesmiddelen in de p53-abnormaal/SCNA-hoge subgroep van endometriumcarcinoom is nodig.

Endometriumcarcinoom en het *BRCA1/2*-geassocieerde HBOC syndroom

Het feit dat HRD voorkomt in endometriumcarcinomen biedt mechanistische ondersteuning voor de hypothese dat een deel van de endometriumcarcinomen een *BRCA1/2*-geassocieerde ziekte is.

In **hoofdstuk 3**, **hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** hebben we ons gericht op het beantwoorden van de vraag of het endometriumcarcinoom deel uitmaakt van het *BRCA1/2*-geassocieerde HBOC syndroom. Middels een systematische literatuur review en meta-analyse (**hoofdstuk 3**) bleek de odds ratio voor het hebben van een *BRCA1/2* kiembaanmutatie verhoogd bij vrouwen met een endometriumcarcinoom van het sereuze subtype in vergelijking met wat zou worden verwacht op basis van de populatiefrequenties. Daarnaast beschreven we een casus van een vrouw met een *BRCA1* kiembaanmutatie die drie jaar na de risico-verlagende salpingo-ovariëctomie toch nog endometriumcarcinoom van het sereuze subtype ontwikkelde. Dit sereuze endometriumcarcinoom toonde een HRD fenotype in de functionele RAD51-test. Hiermee bevestigden we dat de *BRCA1* mutatie betrokken was bij de carcinogenese van deze tumor.

In **hoofdstuk 4** hebben we een unieke serie van 40 endometriumcarcinomen die waren ontstaan bij *BRCA1/2* kiembaanmutatie draagsters histologisch en moleculair getypeerd. Vrouwen met een erfelijke *BRCA1* of *BRCA2* mutatie hebben één “kapot” ofwel gemuteerd allel en één normaal allel. Eerdere studies hebben aangetoond dat verlies van dit normale allel, ook wel “verlies van heterozygositeit” (LOH) genoemd, een essentiële gebeurtenis is bij de ontwikkeling van *BRCA1/2*-geassocieerde tumoren. Doordat het normale allel verloren gaat kan er namelijk geen functioneel eiwit meer gevormd worden, wat zorgt voor HRD. Daarom hebben we in deze studie endometriumcarcinomen met LOH als *BRCA1/2*-geassocieerd beschouwd, en endometriumcarcinomen zonder LOH als ‘sporadisch’ (niet-*BRCA1/2*-geassocieerd).

Zestig procent van de endometriumcarcinomen bij *BRCA1/2* kiembaanmutatie draagsters was *BRCA1/2*-geassocieerd, terwijl de rest sporadische tumoren betrof. Het bleek dat deze *BRCA1/2*-geassocieerde tumoren karakteristieke kenmerken toonden. Zo waren deze tumoren duidelijk verrijkt voor histotypen geassocieerd met een ongunstige klinische uitkomst (79,2% sereus, carcinosarcoom, hooggradige endometrioïd of ambigu), de p53-abnormale/SCNA-hoge moleculaire subgroep (91,7%), en voor een groeipatroon dat vaker voorkomt bij eierstokkanker met *BRCA1* of homologe recombinatie genmutaties, namelijk een solide, pseudo-endometrioïde en/of overgangstype groeiwijze (SET-morfologie). Al deze bevindingen ondersteunen een causale relatie tussen het ontstaan van deze tumoren en de aanwezigheid van de *BRCA1/2* kiembaanmutatie.

Nadat we hadden aangetoond dat een deel van de endometriumcarcinomen gerelateerd is aan *BRCA1/2* kiembaanmutaties, hebben we ons er in **hoofdstuk 5** op gericht om het endometriumcarcinoomrisico bij *BRCA1/2* kiembaanmutatie draagsters te kwantificeren waarbij we gebruik maakten van de data van een groot landelijk multicenter cohort studie, de HEBON cohort studie. Met 58 endometriumcarcinoom events is dit tot op heden de grootste studie naar dit onderwerp. In deze studie hebben we de risico analyses gestratificeerd voor histologie (endometrioid, sereus-achtig, clear cell, sarcoom, andere) en moleculaire subgroep (p53-abnormaal/SCNA-hoog) nadat alle beschikbare endometriumcarcinomen opnieuw waren beoordeeld door de patholoog. We toonden aan dat draagsters van een *BRCA1/2* kiembaanmutatie een 2- tot 3-voudig verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een endometriumcarcinoom. Hierbij werd de grootste risicotoenname gevonden voor endometriumcarcinomen met sereus-achtige histologie en endometriumcarcinomen van de p53-abnormale/SCNA-hoog moleculaire subgroep (ongeveer 10-voudig verhoogd). Wanneer werd gestratificeerd voor mutatietype (*BRCA1* of *BRCA2*), waren de risico's het hoogst voor *BRCA1* kiemmutatie draagsters. Ondanks deze sterk verhoogde risico's bleven de absolute risico's voor het ontwikkelen van een endometriumcarcinoom (tot 75 jaar) laag met 3,0% voor alle endometriumcarcinomen, en 1,1% voor sereus-achtige endometriumcarcinomen. Dit komt doordat endometriumcarcinoom een relatief zeldzame ziekte is met 2000 nieuwe gevallen per jaar, waarvan 200-300 van het sereuze subtype zijn.

Samengevat leverden we zowel mechanistisch als epidemiologisch bewijs dat er een associatie bestaat tussen endometriumcarcinoom en *BRCA1/2* mutaties. Daarom kunnen we concluderen dat endometriumcarcinoom, en meer specifiek endometriumcarcinoom met sereuze/sereus-achtige histologie en van de p53-abnormale/SCNA-hoge moleculaire subgroep, een onderdeel vormen van het *BRCA1/2*-geassocieerde HBOC syndroom.

Deze bevindingen hebben mogelijke klinische consequenties. Zoals eerder aangegeven kunnen vrouwen met een *BRCA1* of *BRCA2* kiembaanmutatie vanwege het sterk verhoogde risico op borstkanker en eierstokkanker kiezen voor een risico-verlagende bilaterale mastectomie en risico-verlagende salpingo-ovariëctomie. In Nederland wordt het op dit moment niet aanbevolen om een risico-verlagende baarmoederverwijdering uit te voeren ten tijde van de risico-verlagende salpingo-ovariëctomie. Hoewel we in dit proefschrift hebben aangetoond dat endometriumcarcinoom deel uitmaakt van het *BRCA1/2*-geassocieerd HBOC syndroom, ondersteunt het lage absolute risico om endometriumcarcinoom te ontwikkelen (overall: *BRCA1*: 3,4%; *BRCA2*: 2,0%; sereus-achtig: *BRCA1*: 1,4%; *BRCA2*: 0,6%) het huidige klinische beleid. Desalniettemin is het essentieel voor klinici om deze risico's te kennen, zodat adequate counseling kan plaatsvinden. Hierbij dienen de mogelijke voordelen van het uitvoeren van een risico-verlagende baarmoederverwijdering ten tijde van een risico-verlagende salpingo-ovariëctomie bij de individuele patiënt te worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen van deze ingreep.

DNA-testen om kiembaanmutaties op te sporen worden over het algemeen aanbevolen als het verwachte detectiepercentage voldoende hoog is (>5%). Onderzoeken die de *BRCA1/2* kiembaanmutatiefrequentie beoordeelden in een niet-geselecteerd cohort van patiënten met endometriumcarcinoom van het sereuze subtype of endometriumcarcinoom patiënten (niet geselecteerd voor histotype) met een voorgeschiedenis van borstkanker, rapporteerden mutatiefrequenties van respectievelijk 2% en 3,8%. Deze gegevens ondersteunen daarom voorsnog niet het routinematige screening voor *BRCA1/2* kiembaanmutaties bij patiënten met endometriumcarcinoom.

Op basis van onze gegevens worden de hoogste *BRCA1/2* mutatiefrequenties verwacht bij vrouwen die een p53-abnormaal endometriumcarcinoom hebben ontwikkeld. Het zou daarom interessant zijn om in een toekomstige studie te onderzoeken of de *BRCA1/2* kiembaanmutatie frequentie in deze groep hoger ligt. Zo'n studie zou idealiter uitgevoerd worden inclusief een subanalyse waarbij ook de borstkanker voorgeschiedenis, familiegeschiedenis en morfologische kenmerken die vaker voorkomen bij *BRCA1/2*-geassocieerd endometriumcarcinoom worden meegenomen (**hoofdstuk 4**).

Tumor-first screening naar *BRCA1/2* (en andere HR-gen) mutaties

Gezien de hoge prevalentie van erfelijke *BRCA1/2* mutaties bij vrouwen met hooggradige sereuze eierstokkanker (16%) of triple-negatieve borstkanker (14%), wordt routinematig kiembaananalyse aangeboden aan alle vrouwen met epitheliale eierstokkanker, of triple-negatieve borstkanker jonger dan 60 jaar. Nu PARP-remmers ook zijn geregistreerd door de European Medicines Agency als eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten met chemotherapie gevoelig hooggradig epitheliale eierstokkanker met bewezen *BRCA1/2*-mutatie (zowel somatisch als kiembaan), zullen aanvullende somatische tumortests regelmatig gewenst zijn. In **hoofdstuk 6** hebben we *BRCA1/2* mutatieanalyse verricht op diagnostisch formale gefixeerd, paraffine ingebed tumorweefsel geoptimaliseerd in een training cohort van bekende kiembaan *BRCA1/2* mutatiedraagsters. Vervolgens hebben we de tumortest gevalideerd in een prospectief cohort van vrouwen met epitheliale eierstokkanker. We toonden aan dat *BRCA1/2* mutaties (zowel somatisch als kiembaan) betrouwbaar kunnen worden opgespoord indien een combinatie van next-generation sequencing en copy number variant-multiplex ligation-dependent probe amplification wordt gebruikt. Door deze tumor-first benadering te gebruiken als pre-screeningstool om patiënten met *BRCA1/2* mutaties in de eierstokkanker op te sporen en te selecteren voor verwijzing naar de klinisch geneticus, zou ongeveer 80% van de verwijzingen naar de klinische genetika kunnen worden voorkomen. Een andere studie in Nederland die gelijktijdig werd uitgevoerd (*BRCA* testing in Ovarian cancer by Pathologist (OPA)-studie) met behulp van een andere sequencing techniek (combinatie van op single-molecule molecular inversion probe-gebaseerde NGS en copy number variant-multiplex ligation-dependent probe amplification), toonde ook aan dat de

tumor-first benadering betrouwbaar en snel uitvoerbaar is in de dagelijkse praktijk. Ook werd deze methode gewaardeerd door zowel de patiënt als de gynaecoloog.

Een groot voordeel van de tumor-first-benadering is dat deze ook gemakkelijk kan worden geïmplementeerd voor andere tumortypen waarin kiembaanmutaties zijn beschreven (bijv. prostaatkanker, alvleesklierkanker, (p53-abnormaal) endometriumcarcinoom, borstkanker).

Ondanks dat deze tumor-first benadering veel voordelen biedt, is het belangrijk dat klinici zich ervan bewust zijn dat vanwege technische beperkingen (afhankelijk van de techniek die wordt gebruikt), sommige mutaties niet zullen worden gedetecteerd tenzij aanvullende analyses worden uitgevoerd (**hoofdstuk 6**). Daarom moeten patiënten met een hoge verdenking op een kiembaan mutatie (bijvoorbeeld sterk belaste familie anamnese, jonge leeftijd bij het ontstaan van de tumor, meerdere verschillende primaire tumoren) altijd worden doorverwezen naar de klinisch geneticus, ook als er geen mutatie is gedetecteerd in de tumortest.

De tumor-first benadering wordt momenteel in Nederland geïmplementeerd met hulp van een door het KWF gefinancierde implementatie studie. Op dit moment maakt het al deel uit van het routine diagnostisch onderzoek voor vrouwen met epitheliale eierstokkanker in verschillende regio's (bijvoorbeeld regio Leiden, Nijmegen). Omdat naast *BRCA1* en *BRCA2* ook andere kiembaanmutaties in meer zeldzame gevallen een oorzaak kunnen zijn voor het ontstaan van erfelijk eierstokkanker, is het genpanel inmiddels uitgebreid (o.a. *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*).

Conclusie

In dit proefschrift hebben we mechanistisch, morfologisch en epidemiologisch bewijs geleverd dat sereuze of p53-abnormale/SCNA-hoge endometriumcarcinomen tot het *BRCA1/2*-geassocieerde HBOC syndroom behoren. Bovendien hebben we aangetoond dat een groot deel van de tumoren van de p53-abnormale/SCNA-hoge moleculaire subgroep homologe recombinatie deficiënt is, ook in afwezigheid van *BRCA1/2* mutaties. Tot slot, door aan te tonen dat *BRCA1/2* mutaties betrouwbaar kunnen worden gedetecteerd in diagnostisch tumorweefsel, hebben we een basis gelegd voor een efficiëntere genetische work-up van eierstokkanker patiënten die ook kan worden uitgebreid naar andere tumortypen.