

Bachelorproef

Welke genetische factoren verhogen het
risico op borstkanker?

Mevr. Bellon Hannelore

Sofie Vannerom

Departement GDT

Bachelor Biomedische Laboratoriumtechnologie

Afstudeerrichting Medische Laboratoriumtechnologie

2020-2021

Afkortingen

ADP	Adenosine difosfaat
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
BRCA1	Breast cancer gene 1
BRCA2	Breast cancer gene 2
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
CDH1	Cadherine 1 gen
CHEK2	Checkpoint kinase 2
DCIS	Ductaal carcinoom <i>in situ</i>
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
ER	Oestrogeen receptor
G1-fase	Gap 1 fase
G2-fase	Gap 2 fase
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IDC	Invasief ductaal carcinoom
ILC	Invasief lobulair carcinoom
LCIS	Lobulair carcinoom <i>in situ</i>
M-fase	Mitose fase
miRNA	Micro ribonucleïnezuur
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	Messenger ribonucleïnezuur
NGS	Next generation sequencing
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PARP-inhibitor	Poly ADP ribose polymerase inhibitor
PR	Progesteron receptor
PTEN	Fosfatase en tensine homolog
S-fase	Synthese fase
SNP	Single nucleotide polymorfisme
STK11	Serine/threonine kinase 11
TP53	Tumor proteïne p53
VUS	Variant of unknown significance

Welke genetische factoren verhogen het risico op borstkanker?

Sofie Vannerom
Hannelore Bellon

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Er bestaan verschillende risicofactoren geassocieerd met de ontwikkeling van deze kanker. Naast sporadisch optredende borstkanker, als gevolg van een somatische mutatie, treedt familiaal overerfbare borstkanker op als gevolg van een kiembaanmutatie. Bij de genetische risicofactoren gaat het over kiembaanmutaties in bepaalde high, moderate en low penetrance genen. Voornamelijk mutaties in de BRCA1 en BRCA2 high penetrance genen zijn belangrijke oorzaken van overerfbare borstkanker. Daarnaast worden ook andere genen gelinkt aan een verhoogd risico op borstkanker, waaronder TP53, CDH1, STK11, PALB2, CHEK2, ATM en BRIP1. Al deze genen hebben belangrijke functies in cruciale cellulaire processen zoals DNA-herstel, regulatie van de celcyclus en apoptose. Mutaties in deze genen zullen dan ook deze cruciale processen verstoren. Genetic testing kan gebruikt worden om mutaties in de borstkanker susceptibility genen op te sporen om zo het risico voor het optreden van overerfbare borstkanker te bepalen.

Naast de mutaties in de borstkanker susceptibility genen dragen ook gewijzigde epigenetische modificaties bij aan het ontwikkelen van borstkanker. Epigenetische modificaties zorgen namelijk voor de regulatie van het genoom door bepaalde genen niet of wel tot expressie te laten komen. Dit kan volgens verschillende mechanismen waaronder DNA-methylatie, histonmodificatie en miRNA-expressie.

Borstkankerscreening en borstkankerpreventie zijn belangrijk in het voorkomen van (overerfbare) borstkanker. Daarnaast blijkt ook genetic testing bij patiënten met gediagnosticeerde borstkanker een onmisbare tool. Het kennen van de mutatiestatus van een patiënt met overerfbare borstkanker is belangrijk in kader van de therapiekeuze. Een specifiek en individueel behandelplan kan opgesteld worden eens het gen waarin de mutatie is opgetreden, gekend is. Voorbeelden hiervan zijn PARP-inhibitoren en platinumbevattende chemotherapie.

Which genetic factors increase the risk of breast cancer?

Sofie Vannerom

Hannelore Bellon

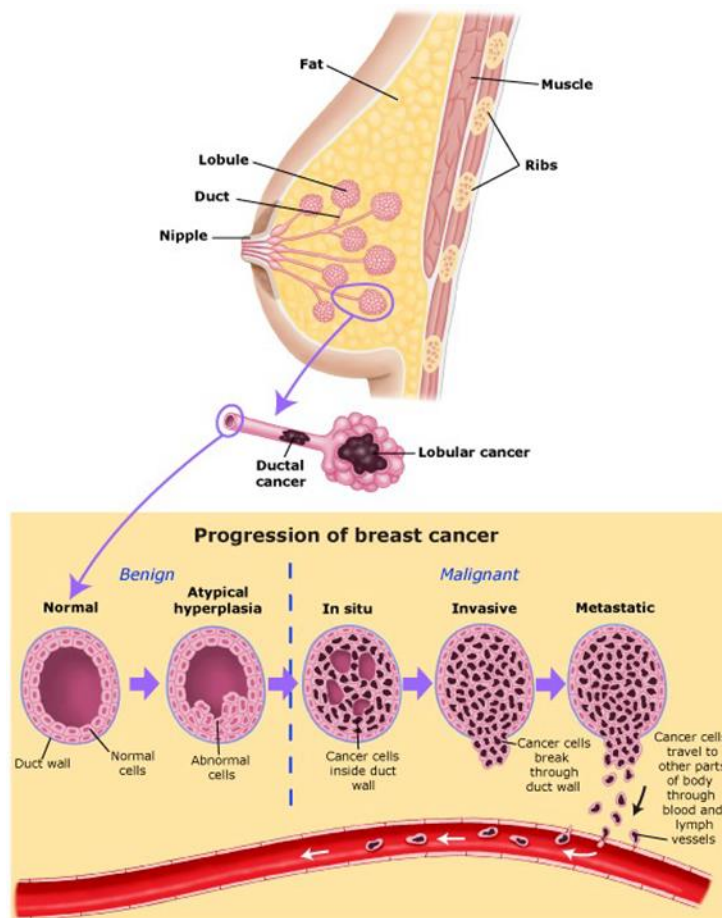
Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women. There are several risk factors associated with the development of this cancer. In addition to sporadic breast cancer, which occurs as a result of a somatic mutation, hereditary breast cancer occurs as a result of a germline mutation. The genetic risk factors include germline mutations in certain high, moderate and low penetrance genes. In particular mutations in the BRCA1 and BRCA2 high penetrance genes are important causes of hereditary breast cancer. In addition, other genes also linked to an increased risk of breast cancer are: TP53, CDH1, STK11, PALB2, CHEK2, ATM and BRIP1. All of these genes have important functions in crucial cellular processes such as DNA repair, regulation of the cell cycle and apoptosis. Mutations in these genes will therefore disrupt these crucial processes. Genetic testing can be used to detect mutations in breast cancer susceptibility genes in order to determine the risk for the occurrence of hereditary breast cancer.

In addition to mutations in the breast cancer susceptibility genes, epigenetic modifications also contribute to the development of breast cancer. Epigenetic modifications regulate the genome by allowing certain genes to be expressed. This can be done according to various mechanisms including DNA methylation, histone modification and miRNA expression.

Breast cancer screening is important in the prevention of (inheritable) breast cancer. In addition, genetic testing in patients with diagnosed breast cancer also appears to be an indispensable tool. Knowing the mutation status of a patient with hereditary breast cancer is important in the context of the choice of therapy. A specific and individual treatment plan can be developed once the gene, in which the mutation occurred, is known. Examples include PARP inhibitors and chemotherapy containing platinum.

Inleiding

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen (Alles over kanker, n.d.). Het is een kanker waarbij cellen in de borst ongecontroleerd groeien en delen, waardoor ze accumuleren en zo een tumor vormen. De borst is voornamelijk opgebouwd uit vetweefsel. Daarnaast worden er ook melkklieren of lobben en melkkanalen in teruggevonden (zie figuur 1) (Roche, n.d.). Afhankelijk van het type cellen in de borst die aangetast worden, bestaan er verschillende types borstkanker (Centers for Disease Control and Prevention, n.d.). Er zijn meerdere symptomen die kunnen duiden op borstkanker, waaronder pijn in de borst, een knobbeltje in de borst en vochtafscheiding uit de tepel (Alles over kanker, n.d.).



Figuur 1: Dwarsdoorsnede van de borst met aanduiding van de verschillende borstelementen en weergave van hoe normaal borstweefsel kan evolueren naar in situ borstkanker en via invasieve borstkanker kan overgaan naar metastase (John Wayne Cancer Institute, n.d.).

Er zijn een aantal risicofactoren gedefinieerd die de kans op het ontwikkelen van borstkanker doen toenemen, waaronder: een toenemende leeftijd en het vrouwelijk geslacht. Ook bepaalde hormonale condities verhogen het borstkankerrisico, zoals het optreden van de eerste menstruatie voor de leeftijd van 12 jaar bereikt werd en kinderloos blijven. Overgeërfde genetische defecten kunnen ook het kankerrisico verhogen. Hierbij gaat het over genmutaties die binnen een familie van generatie op generatie kunnen worden overgedragen. Daarnaast kan het hanteren van een bepaalde levensstijl (consumeren van alcohol, te lage fysieke activiteit en overgewicht) het borstkankerrisico verhogen (Alles over kanker, n.d.).

Borstkanker is een aandoening die vaak bij vrouwen voorkomt. Toch kunnen mannen ook lijden aan borstkanker, al komt dit minder vaak voor. In de Verenigde Staten blijkt slechts 0,5 tot 1% van de borstkankers op te treden bij mannen. De incidentie van het optreden van borstkanker bij mannen blijkt echter toe te nemen. Daarnaast wordt borstkanker bij mannen op een merkbaar oudere leeftijd gediagnosticeerd in vergelijking met dezelfde aandoening bij vrouwen. Ook bij mannen kan deze aandoening veroorzaakt worden door erfelijke genetische factoren (Lima et al., 2019). Er werden weinig studies uitgevoerd voor het bestuderen van mannelijke borstkanker. Hierdoor bestaat er minder kennis over risicofactoren, prognose en behandeling. Door het gebrek aan kennis over mannelijke borstkanker wordt voor de behandeling hiervan vaak kennis en ervaring gebruikt van dezelfde aandoening bij vrouwen (Ruddy & Winer, 2013).

Types borstkanker

Het merendeel van de borstkankers zijn carcinomen. Dit zijn tumoren die ontstaan in de epitheelcellen (American Cancer Society, n.d.). Carcinomen die optreden in klierweefsel kunnen nog specifiek benoemd worden als adenocarcinomen. Aangezien de borst uit klierweefsel bestaat, wordt hier ook vaak over adenocarcinomen gesproken (Cancer Treatment Centers of America, n.d.).

Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen *in situ* en invasieve borstkanker afhankelijk van het vermogen van de kanker om zich verder te verspreiden. *In situ* borstkanker zal enkel de cellen aantasten waarin de kanker zich heeft ontwikkeld, maar heeft zich niet verder in het borstweefsel verspreid. Invasieve borstkanker daarentegen (ook infiltrerende borstkanker genoemd) zal zich ontwikkelen in een bepaald type cellen in de borst en zal van daaruit zich verder verspreiden naar het omgevende borstweefsel (American Cancer Society, n.d.).

De meest optredende types borstkanker zijn: invasief ductaal carcinoom (IDC), dat ontstaat in de melkkanalen maar zich verder verspreidt naar het omliggend borstweefsel; en invasief lobulair carcinoom (ILC), dat ontstaat in de borstlobben (klieren) maar zich tevens verspreidt naar het nabijgelegen borstweefsel (Centers for Disease Control and Prevention, n.d.).

Daarnaast komt ook het ductaal carcinoom *in situ* (DCIS) voor. Hier zullen de kankercellen zich ontwikkelen in de epitheelcellen van de melkkanalen. Verder is het lobulair carcinoom *in situ* (LCIS) een type borstkanker waar de abnormale cellen zich situeren in de borstlobben. Door het niet-invasieve karakter van DCIS en LCIS zijn deze types borstkanker nog goed behandelbaar (National Breast Cancer Foundation, n.d.).

Hoewel DCIS een niet-invasief type borstkanker is, hebben *in situ* carcinomen een grote kans om tot invasieve kankers te ontwikkelen. Daarom is het bij dit type tumoren belangrijk om snel een geschikte behandeling op te starten. Het verder ontwikkelen naar een invasieve kanker kan op deze manier voorkomen worden. Ook LCIS zal gewoonlijk evolueren naar invasieve kanker als er geen therapie wordt toegepast (Feng et al., 2018).

Verder kunnen kankers ingedeeld worden op basis van biologische merkers. De indeling van borstkanker aan de hand van deze merkers zal belangrijk zijn voor de behandelingsstrategie. De biomerkers die gebruikt worden bij deze indeling zijn: de oestrogeen receptor (ER) status, de progesteron receptor (PR) status en de human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status (Godet & Gilkes, 2017). Er zal met andere woorden nagegaan worden of de tumorcellen receptoren (dit zijn proteïnen) hebben waarop de hormonen oestrogeen en progesteron kunnen binden. Het

HER2-proteïne is een groeibevorderend proteïne dat wordt teruggevonden op elke borstcel. Hier wordt bij diagnose van kanker nagegaan of er een hogere concentratie van het HER2-proteïne wordt teruggevonden bij de tumorcellen, dus of de tumor HER2 positief is (American Cancer Society, n.d.).

Genmutaties

Kanker treedt op door mutaties die plaatsvinden in essentiële genen. Hiermee worden bijvoorbeeld genen bedoeld die instaan voor de controle van de groei en deling van cellen en het herstel van beschadigd DNA. Door mutaties in deze essentiële genen kunnen cellen ongecontroleerd delen en op die manier een tumor vormen. Deze mutaties kunnen toevallig optreden gedurende de levensloop van de patiënt en zijn dan slechts aanwezig in bepaalde cellen van de borst. Er wordt dan gesproken van somatische mutaties. Wanneer een mutatie aanwezig is in elke lichaamscel, wordt gesproken van een kiembaanmutatie. Dit soort mutatie wordt overgeërfd van de ouders (Genetics Home Reference, 2020).

Naast borstkanker ontstaan als gevolg van een verworven (somatische) mutatie, kan het ook zijn dat er een familiale (genetische) aanleg bestaat (als gevolg van een kiembaanmutatie). De familiale aanleg voor het ontwikkelen van borstkanker kan voornamelijk verklaard worden aan de hand van genetische risicofactoren. Het gaat hier namelijk over mutaties die plaatsvinden in zogenaamde 'high penetrance genes' ofwel genmutaties die een hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker veroorzaken (Da Silva & Lakhani, 2010). Voorbeelden van dergelijke high penetrance genes zijn BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1 en STK11 (Shiovitz & Korde, 2015). Elk van deze genen coderen voor tumorsuppressorproteïnen. Deze zorgen er in normale omstandigheden voor dat cellen niet ongecontroleerd delen (Genetics Home Reference, 2020).

Naast de zogenaamde high penetrance genen zijn er ook de moderate en low penetrance genen. Mutaties in de moderate penetrance genen blijken slechts een gematigde bijdrage te leveren aan het risico op het ontwikkelen van borstkanker. Voorbeelden van moderate penetrance genen zijn CHEK2, BRIP1, ATM en PALB2. Deze genen spelen eveneens een rol in het herstellen van DNA en interageren met BRCA1, BRCA2 of de BRCA-pathways (Shiovitz & Korde, 2015). Mutaties in de low penetrance genen blijken te resulteren in een kleine bijdrage aan het borstkankerrisico (Genetics Home Reference, 2020). Low penetrance SNP's zullen vaak optreden in niet-coderende gebieden van het genoom, wat het moeilijker maakt een bepaald gen ermee te associëren (Shiovitz & Korde, 2015).

Met de penetrantie van een bepaald gen (hoog, matig of laag) wordt dus het risico op het ontwikkelen van borstkanker weergegeven. De high penetrance genen worden gedefinieerd als genetische varianten die een levenslang risico op het ontwikkelen van borstkanker boven 50% veroorzaken. Voor de moderate penetrance genen ligt dit levenslang risico tussen 20 en 50%. De low penetrance genen veroorzaken dan weer een levenslang risico voor het ontwikkelen van borstkanker lager dan 20% (Blue Cross and Blue Shield Association, 2016).

Bij slechts 5-10% van de met borstkanker gediagnosticeerde patiënten vindt de aandoening haar oorzaak in familiaal overerfbare genetische factoren. Ongeveer 25-28% van de overerfbare borstkankers vindt zijn oorzaak in kiembaanmutaties in de BRCA-genen (borstkankergenen 1 & 2) (Wittersheim, Büttner, & Markiefka, 2015). Kiembaanmutaties in andere genen geassocieerd met overerfbare borstkanker, zoals TP53, ATM en CHEK2 veroorzaken voor een klein deel de overerfbare borstkankers. Mutaties in deze andere borstkanker susceptibility genen dragen voor ongeveer 20% bij

aan de overerfbare borstkankergevallen (Wittersheim et al., 2015). Het is duidelijk dat kiembaanmutaties in de BRCA-genen, naast het feit dat ze een hoog risico voor het ontwikkelen van borstkanker veroorzaken, tevens een groot aandeel hebben in het optreden van overerfbare borstkanker. Mutaties in andere high penetrance genen zoals bijvoorbeeld TP53 veroorzaken eveneens een hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker maar deze zijn voor een kleiner deel verantwoordelijk voor het optreden van overerfbare borstkanker (Palacios, Robles-Frías, Castilla, López-García, & Benítez, 2008). Er kan met andere woorden besloten worden dat kiembaanmutaties in de BRCA-genen frequenter voorkomen bij overerfbare borstkanker in vergelijking met kiembaanmutaties in andere borstkanker geassocieerde genen.

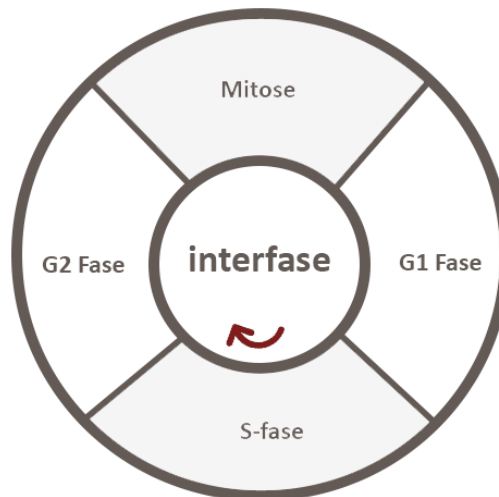
Daarnaast blijkt dat in ongeveer 50% van de overerfbare borstkankergevallen nog geen mutatie geïdentificeerd werd. Het lijkt onwaarschijnlijk dat er nog andere high penetrance genen zoals de BRCA-genen zullen ontdekt worden die hereditaire borstkanker in deze groep (waar nog geen mutatie kon geïdentificeerd worden) kan verklaren. Het voorkomen van hereditaire borstkanker bij deze groep patiënten zou kunnen verklaard worden door mutaties in meerdere low penetrance genen. Daarnaast is het ook mogelijk dat hierbij overerfbare borstkanker optreedt als gevolg van een mutatie in een moderate penetrance gen dat nog moet ontdekt worden (Wittersheim et al., 2015). Hieruit blijkt dus dat er nog verder onderzoek verricht moet worden voor het opsporen van andere met borstkanker geassocieerde genen (Palacios, Robles-Frías, Castilla, López-García, & Benítez, 2008).

De behandeling van overerfbare borstkanker werd vroeger voornamelijk bepaald aan de hand van bevindingen in de histologie, immunohistochemie en de staging van de tumor. Omdat er geen kennis was van de mutationale status van bepaalde genen, kon hiermee ook geen rekening gehouden worden in de behandelingsstrategie (Shiovitz & Korde, 2015). De komst van genetic testing en gepersonaliseerde geneeskunde zorgt er echter voor dat beter kan vastgesteld worden welke therapie bij een bepaalde patiënt kan toegepast worden (personalized medicine). Dit zal tevens voorkomen dat een patiënt een behandeling toegediend krijgt die waarschijnlijk niet zal baten (Lima et al., 2019).

DNA herstel

Voor het begrijpen van de oorzaken van borstkanker, is het belangrijk om de reactie van cellen op DNA-schade en de wijze van DNA-herstel te begrijpen. Cellen worden blootgesteld aan DNA-beschadigende stoffen, zoals UV-straling vanuit de zon. Er kunnen verschillende vormen van DNA-schade optreden zoals enkelstrengige- en dubbelstrengige DNA-breuken (Li & Heyer, 2008). Dubbelstrengige DNA-breuken kunnen omschreven worden als één van de meest letale vormen van DNA-schade (Evans & Longo, 2014). Het herstel hiervan is dan ook belangrijk voor het overleven van de cel (Clancy, 2008). In dit artikel wordt het herstel van dubbelstrengige DNA-breuken beperkt besproken.

In eerste instantie zal DNA-schade opgespoord worden door bewakingsmechanismen van de celcyclus, ook checkpointmechanismen genoemd (Featherstone & Jackson, 1999). Ze staan in voor de controle van het DNA (m.a.w. of het DNA intact is) alvorens DNA-replicatie kan plaatsvinden gevolgd door celdeling (Clancy, 2008). De celcyclus bestaat uit de G1-fase, de S-fase, de G2-fase en uiteindelijk de M-fase. De G1- en de G2-fase zijn stadia waarin celgroei optreedt. Tijdens de S-fase vindt de DNA-replicatie plaats. Tijdens de M-fase ten slotte vindt de uiteindelijke celdeling of mitose plaats (Khan Academy, n.d.-b).



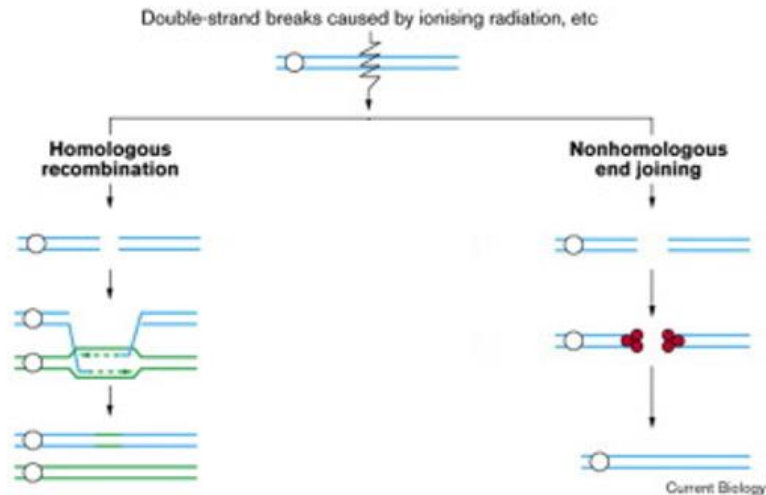
Figuur 2: Schematische weergave van de verschillende fasen waaruit de celcyclus bestaat (Alles over DNA, n.d.-b).

De drie belangrijkste checkpointmechanismen zijn: het G1-checkpoint, het G2-checkpoint en het spilcontrolepunt. Het G1-checkpoint bevindt zich tussen de G1- en de S-fase; het G2-checkpoint bevindt zich tussen de G2- en de M-fase; en het spilcontrolepunt bevindt zich op de overgang van metafase naar anafase in de M-fase. Het doel van deze controlemechanismen is het nagaan of de celcyclus mag doorgaan (Khan Academy, n.d.-a).

Indien DNA-schade vastgesteld wordt, zal de celdeling gestopt worden en kan het DNA hersteld worden. Als echter de DNA-schade te groot is om te herstellen, kan de cel in apoptose gaan (Featherstone & Jackson, 1999). Apoptose of geprogrammeerde celdood treedt op als cellen beschadigd of te oud zijn. Dit is een gecontroleerd proces waarbij het DNA verknipt zal worden en celorganellen en het cytoskelet uit elkaar zullen gehaald worden. Daarna zal de cel krimpen en uiteindelijk volledig vernietigd worden.

Tijdens de DNA-replicatie wordt het DNA, gelegen op een chromosoom, overgeschreven. Na de replicatie is een chromosoom dus opgebouwd uit twee zusterchromatiden die elk een kopie van het DNA bevatten. Menselijke cellen bevatten van elk chromosoom twee versies, één afkomstig van de vader en één afkomstig van de moeder. Dit worden homologe chromosomen genoemd (Alles over DNA, n.d.-b).

Er bestaan twee herstelmechanismen voor dubbelstrengige DNA-breuken, namelijk het mechanisme van homologe recombinatie en 'non-homologous end joining'. Bij homologe recombinatie wordt een homologe dubbelstrengige DNA-molecule gebruikt als template voor het herstel. Hiervoor kan bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van een zusterchromatide of een homolog chromosoom. De te herstellen DNA-streng zal naast de onbeschadigde template-streng worden gebracht. Dit kan plaatsvinden door het ontvouwen van de dubbele helix van het onbeschadigde homologe chromosoom zodat de beschadigde DNA-streng er kan ingebracht worden. Vervolgens kan het DNA hersteld worden door middel van replicatie (Featherstone & Jackson, 1999). Dit proces zorgt ervoor dat het DNA template-afhankelijk en met grote betrouwbaarheid zal hersteld worden (Li & Heyer, 2008).



Figuur 3: Illustratie van twee mechanismen voor het herstellen van dubbelstrengige DNA-breken, nl. het homologe recombinatie mechanisme en het non-homologe end joining mechanisme (Featherstone & Jackson, 1999).

Indien dubbelstrengige DNA-breken hersteld worden via het mechanisme van non-homologe end joining, is er geen homogool dubbelstrengige DNA-molecule vereist. Dit mechanisme maakt gebruik van een Ku-proteïne (aangeduid als rode bolletjes bij figuur 3). Dit proteïne zal een dubbelstrengige DNA-brek herkennen en beide uiteinden van het gebroken DNA aan elkaar hangen (Featherstone & Jackson, 1999). De cel weet echter niet of er basenparen werden verwijderd of toegevoegd tijdens de vorming van de dubbelstrengige breuk. Het herstel dient dus te gebeuren zonder deze info. Bij dit herstelmechanisme, zullen er vaak enkele basenparen toegevoegd (insertie) of verwijderd (deletie) worden aan de sequentie op de plaats van de breuk.

De informatie voor het aanmaken van proteïnen wordt teruggevonden in het DNA. Dit is namelijk opgebouwd uit nucleotiden. De nucleotidenvolgorde van een gen zal tijdens de transcriptie overgeschreven worden in de vorm van een messenger RNA (mRNA) -keten. Een codon op het mRNA bestaat uit drie basen en zal ervoor zorgen dat een specifiek aminozuur zal ingebouwd worden in het te vormen proteïne. Deze mRNA-keten zal in de ribosomen afgelezen worden waardoor een aaneenschakeling van aminozuren zal plaatsvinden (Alles over DNA, n.d.-b). Toevoegen of verwijderen van basenparen in het gen kan een frameshift veroorzaken. Aangezien drie opeenvolgende nucleotiden op het chromosoom een codon vormen en samen coderen voor één aminozuur, kan de samenstelling van het proteïne hierdoor wijzigen. Ook kan het zijn dat er vroegtijdig een stopcodon (TAG) gevormd wordt waardoor de proteïnesynthese op de ribosomen vroegtijdig beëindigd wordt, wat leidt tot de vorming van een niet-functioneel proteïne.

High penetrance genen

BRCA-genen

Het breast cancer gene 1 (BRCA1-gen) speelt in normale omstandigheden een rol bij DNA-herstel, het reguleren van de celcyclus en bij de regulatie van de transcriptie. Het BRCA1-gen is gelegen op chromosoom 17 en wordt in verschillende weefsels tot expressie gebracht, zoals in het borstweefsel en in de eierstokken. Een kiembaanmutatie in het BRCA1-gen veroorzaakt dus niet alleen een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker maar ook op het ontwikkelen van ovariumkanker. Ook mutaties in het breast cancer gene 2 (BRCA2-gen) veroorzaken een overerfbare voorbeschiktheid voor zowel borst- als ovariumkanker (Godet & Gilkes, 2017). Het BRCA2-gen speelt normaal een rol bij de DNA-recombinatie en bij herstelmechanismen en is gelegen op chromosoom 13. Het disfunctioneren van de BRCA-genen zal verhinderen dat dubbelstrengige DNA-breuken correct hersteld worden. Het herstel zal niet langer via het mechanisme van homologe recombinatie gebeuren. In plaats daarvan kan de DNA-breek op een foute en potentieel mutagene manier hersteld worden (Da Silva & Lakhani, 2010). De BRCA-genen worden ook tumorsuppressorgenen genoemd door hun rol in het handhaven van een normale celcyclus en het voorkomen van ongecontroleerde celdeling (Genetics Home Reference, 2020).

Mutaties binnen deze BRCA-genen blijken verspreid over de gehele coderende sequentie plaats te vinden. Er werden geen echte mutatie hotspots teruggevonden bij de BRCA-genen. Bij families waar het overerfbare borstkankersyndroom zich voordoet, zorgen de meeste BRCA-mutaties ervoor dat de gevormde proteïnen verkort en dus niet functioneel zijn (van der Groep, van der Wall, & van Diest, 2011).

Mutaties in de BRCA-genen worden autosomaal dominant overgeërfd (Genetics Home Reference, 2020). Van beide ouders zal het nageslacht telkens een set van genen overerven. Als één van de ouders een aandoening heeft in een gen dat autosomaal dominant wordt overgeërfd, heeft het nageslacht 50% kans op het overerven van het defecte gen. De ouder met de aandoening heeft een gezond en een aangetast gen. Indien bij autosomale dominante overerving het nageslacht het aangetaste gen overerft, heeft het kind eveneens de aandoening, ook al erft het van de andere ouder een niet aangetast gen (Nieren.nl, 2018).

Het grootste deel van de tumoren die geassocieerd worden met een BRCA1-genmutatie zijn invasieve ductale adenocarcinomen. Borstkanker ontwikkeld als gevolg van een BRCA1-genmutatie blijkt een aantal aspecten te vertonen die duiden op een agressiever fenotype in vergelijking met sporadische borstkanker (ook niet-overerfbare borstkanker genoemd). BRCA1 geassocieerde tumoren zullen bijvoorbeeld frequenter als slecht gedifferentieerde borstkanker gecategoriseerd worden (van der Groep et al., 2011). Hiermee wordt bedoeld dat de kankercellen een sterk verschillend uitzicht vertonen in vergelijking met de normale borstcellen en dat deze waarschijnlijk sneller groeien en zich sneller verspreiden (American Cancer Society, n.d.).

Het is niet duidelijk of de prognose bij BRCA1 geassocieerde tumoren slechter is dan bij sporadische borstkankers. Onderzoek naar overleving bij patiënten met BRCA1 geassocieerde borstkanker in vergelijking met patiënten met een sporadische borstkanker met dezelfde leeftijd, leverde tegenstrijdige resultaten op. Uit een aantal onderzoeken bleek een vergelijkbaar overlevingspercentage vastgesteld te zijn. Uit andere onderzoeken daarentegen bleek dat patiënten

met een BRCA1 geassocieerde borstkanker een kleiner overlevingspercentage hebben (van der Groep et al., 2011).

Ook de BRCA2 geassocieerde borstkankers zijn voornamelijk van het invasieve ductale type. Daarnaast worden BRCA2-mutaties tevens geassocieerd met de ontwikkeling van invasieve lobulaire carcinomen (Dossus & Benusiglio, 2015). BRCA2 geassocieerde tumoren zullen vaak ingedeeld worden als matig of slecht gedifferentieerde carcinomen. Net zoals bij de BRCA1-tumoren is de prognose voor patiënten met BRCA2 geassocieerde borstkanker onduidelijk. Ook hier leverde onderzoek naar de prognose van deze borstkankers tegenstrijdige gegevens op (van der Groep et al., 2011).

Ongeveer 80% van de BRCA1 geassocieerde borstkankers zal op basis van de indeling van de biomerkers, als tripel negatieve borstkanker (ER-, PR-negatief en geen overexpressie van HER2) worden geclassificeerd (Godet & Gilkes, 2017). Tripel negatieve borstkanker verschilt van andere types invasieve borstkanker doordat de kankercellen hierbij sneller groeien en zich sneller verspreiden. Patiënten met dit type kanker zullen dan ook een slechtere prognose hebben en de kanker zal bovendien moeilijker te behandelen zijn (American Cancer Society, n.d.).

Geschat wordt dat patiënten die drager zijn van een overerfbare BRCA1-mutatie een cumulatief risico van 57% hebben voor het ontwikkelen van borstkanker tegen de leeftijd van 70 jaar (Wittersheim et al., 2015). Daarnaast blijkt het risico voor het ontwikkelen van borstkanker gedurende de hele levensloop bij mensen met een overerfbare BRCA1-mutatie 55-65% te bedragen. Voor mensen met een overerfbare BRCA2-mutatie bedraagt dit risico 45%. Bij mannen blijkt het optreden van borstkanker als gevolg van een mutatie in het BRCA1-gen minder vaak voor te komen. Daarnaast hebben mannen met een BRCA2-mutatie slechts een risico van 6,8% voor het ontwikkelen van borstkanker gedurende de levensloop (Feng et al., 2018).

PTEN

Het PTEN-gen ofwel 'fosfatase en tensine homolog' is een gen dat codeert voor een enzym dat in vrijwel alle weefsels voorkomt. Ook dit enzym fungeert als een tumorsuppressor en zorgt voor het controleren van de celdeling. Het PTEN-enzym zal andere enzymen en lipiden modificeren door er fosfaatgroepen van te verwijderen aan de hand van zijn fosfatase-activiteit. Dit proces wordt ook defosforylatie genoemd. Door de fosfatase-activiteit van het PTEN-gen wordt een trifosfaat molecule omgezet in een bifosfaat molecule. Deze stap zal ervoor zorgen dat andere proteïnen in de pathway een negatieve regulatie ondergaan. Deze downregulatie zal resulteren in de inhibitie van groei, eiwitsynthese, voortgang van de celcyclus en migratie. Verder maakt de fosfatase-activiteit van het PTEN-gen het stoppen van de celcyclus en apoptose mogelijk (Hopkins, Hodakoski, Barrows, Mense, & Parsons, 2014).

Naast de fosfatase-afhankelijke activiteit vervult het PTEN-gen ook fosfatase-onafhankelijke functies. Tot deze functies behoren de inhibitie van de cellulaire migratie, het bevorderen van de genomische stabiliteit en de inhibitie van de celcyclus. Er kan dus geconcludeerd worden dat mutaties in het PTEN-gen de verschillende processen waarin het gen een functie vervult (waaronder de celcyclus en celmigratie) kan laten mislopen (Hopkins et al., 2014).

Overgeërfde mutaties in het PTEN-gen verhogen het risico op het ontwikkelen van borstkanker. Mutaties in het PTEN-gen kunnen het autosomaal dominant overgeërfde Cowden syndroom

veroorzaken. De karakteristieken van dit syndroom zijn de groei van hamartomen en het induceren van een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijvoorbeeld borst-, thyroïd-, endometrium-, colorectaal-, nier-, en huidkanker. Hamartomen zijn goedaardige weefselsafwijkingen die tumorachtige groei vertonen door overmatige groei van normale cellen (Genetics Home Reference, 2020).

TP53

Het TP53-gen codeert voor een proteïne dat tumorproteïne p53 genoemd wordt. Ook dit proteïne fungeert als tumorsuppressor. Het p53-proteïne bevindt zich in de celkern en bindt aan DNA. Indien het DNA beschadigd wordt, door vb. toxische chemicaliën of door straling van de zon, zal het p53-proteïne bepalen of het DNA nog kan hersteld worden of de cel zal vernietigd worden. Als de DNA-schade kan hersteld worden, zal het p53-proteïne andere genen activeren om de schade te herstellen. Indien echter het DNA onherstelbaar beschadigd is, zal het p53-proteïne de cel een signaal geven om in apoptose te gaan (Genetics Home Reference, 2020).

Het Li-Fraumeni syndroom wordt geassocieerd met overerfbare mutaties in het TP53-gen. Dit is een kankersyndroom dat het risico op het ontwikkelen van verschillende kankers vergroot. Voorbeelden hiervan zijn: borstkanker, botkanker en kanker in de zachte weefsels zoals de spieren (Genetics Home Reference, 2020). De meest voorkomende mutaties die optreden in het TP53-gen zijn puntmutaties. Deze zullen ervoor zorgen dat beschadigde p53-proteïnen worden aangemaakt waardoor deze niet meer sequentie-specifiek aan het DNA kunnen binden (van der Groep et al., 2011).

Mutaties in het TP53-gen kunnen autosomaal dominant worden overgeërfd (van der Groep et al., 2011). Dit soort mutaties worden overwegend geassocieerd met de ontwikkeling van invasieve ductale carcinomen (Dossus & Benusiglio, 2015).

CDH1

Een mutatie in het CDH1-gen wordt tevens geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van borstkanker. Dit gen codeert voor een proteïne, namelijk E-cadherine. Dit proteïne reguleert de cel-cel adhesie van epitheelcellen in bepaalde weefsels. Het is een glycoproteïne dat aanwezig is op het celoppervlak (Masciari et al., 2007). Het verlies van het E-cadherine proteïne, als gevolg van een mutatie in het CDH1-gen, leidt tot het ontwikkelen van invasieve kanker. Overerfbare mutaties in het CDH1-gen veroorzaken diffuse maagkanker maar zorgen ook voor een verhoogd risico op het ontwikkelen van invasieve lobulaire borstkanker (No Stomach For Cancer, n.d.). De CDH1-mutatie kan op een autosomale dominante manier worden overgeërfd (Masciari et al., 2007). Patiënten die lijden aan het familiale diffuse maagkankersyndroom hebben een risico van ongeveer 50% voor het ontwikkelen van borstkanker (van der Groep et al., 2011).

Mutaties in het CDH1-gen worden uitsluitend geassocieerd met het ontwikkelen van het ILC-type borstkanker (Dossus & Benusiglio, 2015).

STK11

Het STK11-gen (ook wel het LKB1-gen genoemd) codeert voor een enzym, namelijk serine/threonine kinase 11. Dit is een tumorsuppressor en het enzym helpt tevens bij de apoptose. Kiembaanmutaties in het STK11-gen veroorzaken het Peutz-Jeghers syndroom dat op zijn beurt een verhoogd risico op de ontwikkeling van verschillende kankers veroorzaakt, waaronder borstkanker. Bij het Peutz-Jeghers syndroom zullen karakteristiek hamartomateuze poliepen voorkomen. Dit zijn poliepen die gevormd worden in maag en darmen (Genetics Home Reference, 2020). Patiënten met het Peutz-Jeghers

syndroom hebben een risico voor het ontwikkelen van borstkanker van ongeveer 30-50% (van der Groep et al., 2011).

Moderate penetrance genen

PALB2

Het PALB2-gen codeert voor een proteïne, namelijk partner and localizer of BRCA2, dat functioneert als een tumorsuppressor. Het gevormde proteïne zal associëren met BRCA2. Het PALB2-proteïne fungeert als een moleculaire scaffold en zorgt er dus voor dat het BRCA2-proteïne zich kan lokaliseren in de celkern. In samenwerking met het BRCA2-proteïne zal PALB2 ervoor zorgen dat cellen geen DNA-schade kunnen opstapelen. Het PALB2-gen codeert dus voor een proteïne dat een belangrijke rol speelt in een route voor DNA-herstel (Evans & Longo, 2014).

CHEK2

Het CHEK2-gen of Checkpoint kinase 2-gen is een tumorsuppressorgen dat codeert voor CHK2 wat een serine/threonine kinase is. Het CHEK2-gen is betrokken bij een aantal belangrijke processen, namelijk bij DNA-herstel, de regulatie van de celcyclus en het laten optreden van apoptose als gevolg van beschadigd DNA. Het CHEK2-gen zal bij DNA-schade geactiveerd worden door ATM (Apostolou & Papatotiriou, 2017).

ATM

Het ATM-gen codeert voor een proteïne, namelijk ATM serine/threonine kinase. Dit proteïne wordt hoofdzakelijk teruggevonden in de celkern, waar het de celgroei en celdeling helpt controleren. Het ATM-proteïne is bovendien betrokken bij het hertsel van dubbelstrengige DNA-breuken. Het zal ervoor zorgen dat cellen DNA-breuken herkennen waarna het enzymen zal activeren die voor DNA-herstel zorgen (Genetics Home Reference, 2020). Eens de kinase activiteit van ATM geactiveerd is, door het optreden van beschadigd DNA, zal ATM een aantal targets voor DNA-herstel fosforyleren. Tot deze targets behoren onder andere p53, CHK2 en BRCA1. Deze fosforylatie zal daarnaast ook leiden tot controle van de checkpoints van de celcyclus. Hierdoor kan verzekerd worden dat het DNA nauwkeurig hersteld wordt alvorens DNA-replicatie of celdeling plaatsvindt (Bradbury & Jackson, n.d.).

BRIP1

Het BRIP1-gen, ook FANCI- of BACH1-gen genoemd, codeert voor een proteïne, namelijk BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1. Het BRIP1-gen is een essentieel tumorsuppressorgen. Het gevormde DNA-helicase zal associëren met het BRCA1-proteïne. Deze interactie is van belang voor het foutloos herstellen van DNA-schade, controle van checkpointmechanismen en het beperken van de tolerantie voor DNA-schade (Cantor & Guillemette, 2011). Bij afwezigheid van het BRIP1 DNA-helicase of afwezigheid van de interactie tussen dit DNA-helicase en BRCA1, hebben cellen defecten in verschillende aspecten van de reacties op DNA-schade (Cantor & Guillemette, 2011).

Low penetrance genen

Het genoom van 2 verschillende personen zal voor 99,55% identiek zijn. Toch kunnen variaties optreden binnen het genoom. Deze kunnen het risico op verschillende ziektes sterk beïnvloeden (Wendt & Margolin, 2019). Bij deze variaties horen de single nucleotide polymorfismen of SNP's. Dit is de meest voorkomende vorm van genetische variatie tussen individuen. Een SNP is een verschil in slechts één nucleotide in het DNA. Zo kan op een bepaalde plaats in het DNA een cytosine nucleotide vervangen zijn door een thymine nucleotide. SNP's kunnen optreden in coderende en niet-coderende

regio's van het genoom. Indien een SNP in een gen gelokaliseerd is, kan deze de functie van het betrokken gen aantasten. Op deze manier kunnen SNP's een directe rol spelen bij het optreden van ziektes (Genetics Home Reference, 2020).

Onderzoek naar vaak voorkomende low penetrance allelen, die een kleine bijdrage leveren aan het borstkankerrisico, leverde een aantal SNP's op die geassocieerd worden met overerfbare borstkanker. Het is echter belangrijk te beseffen dat één enkele SNP slechts een zeer beperkte bijdrage zal leveren aan het risico op borstkanker (Shiovitz & Korde, 2015).

Low penetrance SNP's zullen vaak voorkomen in niet-coderende regio's van het genoom. Dit zorgt ervoor dat het moeilijk is een geassocieerd gen te identificeren aan de low penetrance SNP's. Bij de high en moderate penetrance genen ontstond het verhoogde borstkankerrisico als gevolg van inactivering van DNA-herstelmechanismen. Bij deze low penetrance allelen zou het verhoogde borskankerrisico een gevolg kunnen zijn van activatie van groeibevorderende genen (Shiovitz & Korde, 2015).

Epigenetica

Hoewel de oorzaak van kanker vaak gezien wordt als een afwijking in het genoom, blijken epigenetische wijzigingen eveneens belangrijk te zijn in het ontwikkelen van kanker. Epigenetica wordt gedefinieerd als niet-genetische cellulaire informatie die via celdeling kan worden doorgegeven. Hoewel epigenetische veranderingen per definitie niet-genetische veranderingen zijn, kunnen ze toch worden overgeërfd. Epigenetische modificaties zorgen voor de regulatie van het genoom (Wu, Sarkissyan, & Vadgama, 2015).

Voorbeelden van belangrijke epigenetische modificaties zijn DNA-methylatie, histonmodificatie en microRNA (miRNA)-expressie (Wu et al., 2015).

DNA-methylatie is een proces waarbij een methylgroep op een cytosine nucleotide van het DNA wordt gebonden. Bij DNA-methylatie zijn er twee manieren waarop de expressie van genen kan worden aangepast. Ofwel treedt hypomethylatie op, ofwel komt hypermethylatie voor. Hypomethylatie wordt gedefinieerd als het proces waarbij voordien gemethyleerde DNA-strengen demethylatie ondergaan. Dit resulteert in het tot expressie komen van het specifieke gen dat hypomethylatie onderging. Daartegenover zal het mechanisme van hypermethylatie de transcriptie van genen voorkomen (Wu et al., 2015). DNA-methylatie zal hoofdzakelijk optreden bij cytosine nucleotiden die gelegen zijn voor een guanine (Moore, Le, & Fan, 2012). Door het binden van een methylgroep aan het cytosine residu zal een gen gesilenced (of uitgeschakeld) worden (Wu et al., 2015).

Eén van de meest bestudeerde voorbeelden waar hypermethylatie voorkomt in relatie met het optreden van kanker is het silencen van het BRCA1-gen bij borstkanker. Het silencen van dit gen betekent dat dit tumorsuppressorgen uitgeschakeld wordt. Dit resulteert specifiek in het geval van BRCA1 in het uitschakelen van proteïnen die betrokken zijn bij DNA-herstel (Wu et al., 2015).

Vervolgens is histonmodificatie ook een belangrijk mechanisme binnen de epigenetica. Histonen zijn proteïnen waarrond lange DNA-moleculen worden opgerold en er zo voor zorgen dat chromosomen een compactere structuur krijgen en dat de enorm lange DNA-moleculen in de celkern passen (National Human Genome Research Institute, n.d.). Op het vlak van epigenetische veranderingen kunnen histonen worden geacetyleerd en gedeacetyleerd. Deze processen zullen dus bijdragen aan het regelen van de chromosomale stabiliteit en anderzijds zal hierdoor het opvouwen van

chromosomaal materiaal gereguleerd worden. Histon acetylactie zal resulteren in de relaxatie van het opgevouwen chromosomaal materiaal, waardoor transcriptiefactoren kunnen binden en de transcriptie van de genen kan plaatsvinden. Histon deacetylactie daarentegen zal zorgen voor het condenseren (dus sterker samentrekken en opvouwen) van het DNA rond de histonen, waardoor het DNA minder bereikbaar wordt voor transcriptiefactoren (Wu et al., 2015).

Afwijkende histonmodificaties kunnen in combinatie met DNA-hypermethylatie zorgen voor een sterkere gen silencing. Het omkeren van de silencing status van het gen (zodat het gen terug tot expressie komt) zal door gebruik van deze combinatie van epigenetische modificaties bovendien niet eenvoudig zijn (Wu et al., 2015).

Uit onderzoek blijkt dat epigenetische modificaties significant bijdragen aan tumorgenese en de ontwikkeling van borstkanker (Wu et al., 2015). Epigenetische wijzigingen zouden namelijk de primaire factoren kunnen zijn voor het op gang brengen van kankerontwikkeling (Byler et al., 2014). Zo kan hypermethylatie van cytosines in de promotorregio van een gen al vroeg in de borstkankerontwikkeling optreden. Veel van de genen met afwijkende epigenetische veranderingen bij borstkanker blijken belangrijke functies te hebben in processen zoals tumorsuppressie, regulatie van de celcyclus, apoptose, weefselinvasie en metastase (Wu et al., 2015).

Tenslotte vervullen ook miRNA-strengen een belangrijke rol in de regulatie van de genexpressie. MiRNA-strengen zijn kleine, enkelstrengige, niet-coderende RNA-moleculen. Regulatie van de genexpressie door miRNA kan plaatsvinden door het verhinderen van proteïne productie. Dit wordt bewerkstelligd door miRNA dat bindt aan zijn target mRNA, waardoor proteïnesynthese verhinderd wordt (MacFarlane & Murphy, 2010). MiRNA's blijken betrokken te zijn in de post-transcriptionele regulatie van de genexpressie van veel belangrijke cellulaire processen waaronder: regulatie van de celproliferatie, de celdifferentiatie, migratie en apoptose. Door de functie van miRNA's in de genexpressie van deze belangrijke processen, ontstond het inzicht dat miRNA's een fundamentele rol kunnen spelen in het ontwikkelen van ziektes, waaronder kanker, door hun werking op tumorsuppressorgenen (Bertoli, Cava, & Castiglioni, 2015).

Borstkankerscreening

Het screenen van mensen op aanwezigheid van borstkanker heeft als doel de kanker in een vroeg stadium te ontdekken en dan ook te kunnen behandelen. In België wordt borstkanker bij vrouwen systematisch opgespoord aan de hand van een bevolkingsonderzoek. Hierbij worden vrouwen met een leeftijd tussen 50 en 69 jaar tweejaarlijks aan een mammografisch onderzoek onderworpen (Gezondheid en Wetenschap, 2019).

Er bestaan verschillende manieren voor het screenen op aanwezigheid van borstkanker. Mogelijke screeningsmethoden zijn: mammografie, Magnetic Resonance Imaging (MRI) van de borst, klinisch borstsonderzoek uitgevoerd door een zorgverlener en borstsonderzoek uitgevoerd door de patiënt zelf (Kosir, 2020).

Vaak wordt MRI verkozen boven mammografie voor de detectie van borstkanker. De reden hiervoor is de sensitiviteit. Bij mammografie blijkt het moeilijk te zijn om BRCA geassocieerde tumoren te detecteren. Er zijn een aantal factoren die bijdragen aan de vals negatieve mammografische resultaten die soms gevonden worden bij BRCA geassocieerde tumoren: de borstdensiteit, de mutatiestatus en het feit dat de tumorrand aan het uitdijen is (Narod & Offit, 2005).

Borstkankerpreventie

Primaire preventie heeft in dit geval tot doel familiaal overerfbare borstkanker te voorkomen. Door het gebruik van genetic testing kunnen vrouwen, die een grotere genetische voorbestemdheid hebben voor het ontwikkelen van familiale borstkanker, geïdentificeerd worden. Indien de genetische test inderdaad een verhoogd genetisch borstkankerrisico uitwijst, bestaan er drie belangrijke mogelijkheden om dit risico te verlagen. Screening, chemopreventie en profylactische mastectomie zijn maatregelen die kunnen genomen worden ter voorkoming van borstkanker (Jatoi, 2018). Daarnaast kan bijvoorbeeld ook het wijzigen van de levensstijl van de patiënt bijdragen aan het voorkomen van borstkanker (Narod & Offit, 2005). Uit verschillende studies blijkt dat het borstkankerrisico na profylactische bilaterale mastectomie (verwijderen van het borstweefsel) met 90-95% gedaald is (Jatoi, 2018).

Chemopreventie is het nemen van medicijnen waardoor de groei van kankercellen kan geïnhibeerd of vertraagd worden. Het wordt voornamelijk aangeraden bij vrouwen met een hoog borstkankerrisico. Voorbeelden van medicijnen die gebruikt worden als chemopreventieve agentia zijn tamoxifen of raloxifene. Deze medicijnen werken antihormonaal aangezien ze de effecten van het vrouwelijk hormoon oestrogeen in het borstweefsel zullen blokkeren. Dit is een preventiestrategie die specifiek toegepast kan worden bij de vrouwelijke populatie. Uit het werkingsprincipe van deze medicijnen kan afgeleid worden dat ze de ontwikkeling van ER-positieve borstkanker helpen te voorkomen (Temple University Health System, 2019).

Daarnaast behoren ook de aromatase inhibitoren en het profylactisch verwijderen van de eierstokken en eileiders (salpingo-ovariëctomie) tot de antihormonale therapieën (Narod & Offit, 2005). De werking van aromatase inhibitoren bestaat uit het blokkeren van de omzetting van andere hormonen uit het lichaam in oestrogeen (Temple University Health System, 2019).

Salpingo-ovariëctomie kan overwogen worden als strategie bij vrouwen die een genetisch hoog risico hebben op het ontwikkelen van borstkanker (Sauter, 2018). Uit onderzoek bleek dat salpingo-ovariëctomie het risico op het ontwikkelen van borstkanker, bij vrouwen die drager zijn van een BRCA-mutatie, met meer dan 50% verlaagt indien deze preventiestrategie wordt toegepast voor de menopauze (Chen et al., 2020). Hier is het belangrijk op te merken dat bij vrouwen met een BRCA-mutatie die een bilaterale mastectomie (in plaats van een salpingo-ovariëctomie) ondergaan hebben, het risico voor het optreden van borstkanker met 90% reduceert (Sauter, 2018).

Antihormonale therapie is normaal niet aangewezen voor patiënten met een BRCA1 geassocieerde tumor aangezien de meeste BRCA1-tumoren ER-negatief zijn. Daartegenover toonde onderzoek echter wel aan dat preventieve verwijdering van eierstokken en eileiders, primaire borstkankers en contralaterale borstkankers voorkomt bij dragers van een erfelijke BRCA-mutatie (dus ook een BRCA1-mutatie) (Narod & Offit, 2005). Aangezien de meeste tumoren geassocieerd met een BRCA2-mutatie ER-positief blijken te zijn, kan het gebruik van chemopreventie (meer bepaald het gebruik van tamoxifen) gunstig zijn voor BRCA2-mutatiedragers (Jatoi, 2018).

Diagnose

Technieken die gebruikt worden voor borstkankerscreening kunnen eveneens gebruikt worden voor het diagnosticeren van borstkanker. Bij mammografie, borstonderzoek of andere beeldvormende technieken zoals MRI, kunnen tijdens het screenen abnormaliteiten opgemerkt worden. Er moet dan verder onderzoek verricht worden om een onderscheid te kunnen maken tussen goedaardige en kwaadaardige letsels (Kosir, 2020).

Eigenlijk bestaat de enige methode voor het effectief diagnosticeren van borstkanker uit het nemen en onderzoeken van een borstbiopt. Om de accuraatheid van de diagnose te verhogen wordt dit vaak in combinatie met een klinisch borstonderzoek en beeldvorming van de borst uitgevoerd (Nounou et al., 2015).

Ook immunohistochemie wordt gebruikt bij het diagnosticeren van borstkanker. Dit wordt meer bepaald gebruikt voor de detectie van biomerkers zoals ER, PR en HER2. Aan de hand van deze biomerkers kan bepaald worden welk type borstkanker voorkomt bij de patiënt. Deze biomerkers worden ook gebruikt bij de therapiekeuze en bij het bepalen van het risico voor het opnieuw optreden van borstkanker (Kittaneh, Montero, & Glück, 2013). Bij immunohistochemie wordt gebruik gemaakt van antilichamen die complementair zijn aan de antigenen van interesse in het patiëntenstaal. Het doel van immunohistochemie bestaat eruit proteïne-expressie in een weefsel aan te tonen (Nounou et al., 2015).

Genetic testing

Genetic testing maakt deel uit van de precisiegeneeskunde (of gepersonaliseerde geneeskunde) die zorgt voor grote veranderingen in de behandeling van borstkanker. Genetic testing kan bij borstkanker in twee domeinen gebruikt worden. Eenderzijds bestaat er genetic testing om na te gaan of er bij een bepaalde patiënt kiembaanmutaties worden teruggevonden. Hierdoor kan het risico op het ontwikkelen van borstkanker accurater bepaald worden. Dit is met andere woorden een preventieve test waarbij kan nagegaan worden of het nodig is om risicoverlagende strategieën toe te passen (zie borstkankerpreventie). Dit soort genetic testing kan uitgevoerd worden aan de hand van een bloed- of speekselstaal om zo erfelijke genetische factoren te kunnen sequencen en beoordelen. Anderzijds bestaat de tumor testing waarbij de genetische achtergrond van de tumor onderzocht wordt wanneer reeds kanker werd vastgesteld bij de patiënt. Dit heeft als doel informatie in te winnen over het risico voor herval en tevens over de opties voor de behandeling (Tischler, Crew & Chung, 2019).

Oorspronkelijk werd bij het vermoeden van het overerfbare familiale borstkankersyndroom gefocust op het detecteren van mutaties in de BRCA-genen. Door de komst van multiplex gene assays (of next generation sequencing (NGS) targeted multigene panels) kunnen nu meerdere genen tegelijkertijd getest worden op aanwezigheid van overerfbare mutaties. Verschillende commerciële gene panels combineren verscheidene high en moderate penetrance genen waarin op zoek gegaan wordt naar mutaties (Shiovitz & Korde, 2015).

Er zijn meerdere mogelijke uitkomsten na het uitvoeren van genetic testing. Een echt positief resultaat (true positive) betekent dat bij de persoon in kwestie effectief een overgeërfd mutatie in één van de penetrance genen werd teruggevonden. Het is belangrijk te benadrukken dat deze persoon hierdoor een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van borstkanker. Dit wil niet noodzakelijk zeggen dat deze patiënt al familiale borstkanker heeft of dit ooit zal ontwikkelen (National Cancer Institute, 2018).

Indien binnen een familie een gekende mutatie die het borstkankerrisico verhoogt aanwezig is maar de persoon negatief test voor deze mutatie, wordt gesproken van een echt negatief resultaat. Een niet-informatief resultaat betekent dat een patiënt negatief test voor een aantal mutaties maar binnen zijn familie nog geen specifieke mutatie geïdentificeerd werd. Een variant of unknown significance (VUS) is een mutatie waarvan het klinisch risico nog onbekend is (Shiovitz & Korde, 2015).

Behandeling

Door defecten in de BRCA-genen ontstaan problemen bij het herstellen van dubbelstrengige DNA-breuken. Uit onderzoek blijkt dat door overerfbare mutaties in de BRCA-genen er minstens een vijfvoudige daling van het herstel van dubbelstrengige DNA-breuken plaatsvindt. Bij dit soort patiënten zal dus chromosomale instabiliteit optreden als gevolg van de defecten bij het DNA-herstel. Dit zorgt ervoor dat unieke en specifieke behandelingsmethoden kunnen toegepast worden bij overerfbare borstkanker waaronder DNA-beschadigende stoffen zoals platinum en PARP-inhibitoren (Parkes, Arun, & Litton, 2017).

Bij de meeste personen met een BRCA-mutatie zal deze abnormaliteit in de heterozygote vorm worden teruggevonden. De persoon heeft dan een normaal allel en een aangetast allel overgeërfd van de ouders. Bij het bestuderen van tumoren werd geobserveerd dat het niet-gemuteerde allel kan verloren gaan. Dit zorgt ervoor dat deze cellen nu volledig BRCA1/BRCA2 (afhankelijk van in welk gen de mutatie juist plaatsvond) deficiënt zijn. Deze cellen hebben als resultaat dan ook een deficiëntie van het homologe recombinatie DNA-herstelmechanisme. Dit zorgt ervoor dat deze tumorcellen dan ook heel gevoelig zijn aan bepaalde specifieke therapieën die gebruik maken van DNA-beschadigende stoffen (waaronder vb. de PARP-inhibitoren). Doordat het specifiek de tumorcellen zijn waar een volledige deficiëntie van bijvoorbeeld het BRCA1-gen wordt teruggevonden, kunnen expliciet deze cellen de target zijn van de therapie (Maxwell et al., 2017).

Er bestaan verschillende mogelijkheden voor de behandeling van borstkanker. Hier worden specifieke behandelingsopties weergegeven voor overerfbare borstkanker en in het bijzonder BRCA geassocieerde tumoren.

Chirurgie

Uit onderzoek blijkt dat vrouwen met borstkanker, die drager zijn van een BRCA-genmutatie, een grotere kans hebben op het ontwikkelen van een secundaire borstkanker (Godet & Gilkes, 2017). Na diagnose van borstkanker bij BRCA-mutatiedragers blijkt het risico op het ontwikkelen van contralaterale borstkanker 3% per jaar te bedragen (Narod & Offit, 2005). De secundaire kanker kan zich ook in dezelfde borst ontwikkelen. Dit wordt dan ipsilaterale borstkanker genoemd. Door de verhoogde kans op het ontwikkelen van secundaire borstkanker wordt bij deze vrouwen een bilaterale mastectomie aangeraden (Godet & Gilkes, 2017).

Chemotherapie

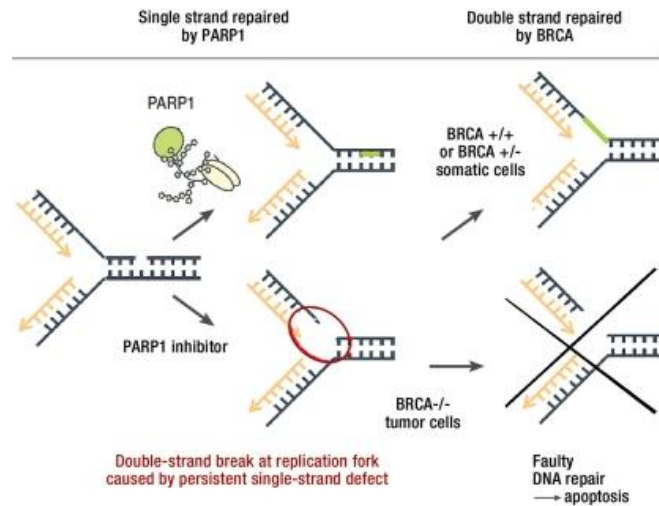
Als chemotherapeutische agentia voor de behandeling van overerfbare borstkanker kan gebruik gemaakt worden van taxanen. Dit zijn stoffen die de proliferatie van cellen zullen blokkeren en uiteindelijk apoptose zullen veroorzaken (Godet & Gilkes, 2017). Taxanen zullen binden aan de microtubuli in de cel en zullen deze stabiliseren. Microtubuli zijn eiwitten die onderdeel zijn van het cytoskelet, wat ervoor zorgt dat cellen hun vorm behouden. Tijdens de mitose of celdeling zullen microtubuli chromosomen (eigenlijk zusterchromatiden) uit elkaar trekken (Alles over DNA, n.d.-a). Door het binden van deze agentia aan de microtubuli zal uiteindelijk de mitose verstoord worden (Parkes et al., 2017). Als gevolg van deze abnormale mitose, zal het BRCA1-eiwit een controlepunt in de mitose activeren. Deze actie zal uiteindelijk leiden tot apoptose van de kanker cel. Het is duidelijk dat het BRCA1-eiwit een belangrijke rol speelt in deze reactie (Kriege et al., 2011). Een aantal preklinische studies suggereerden dan ook dat cellen waarin BRCA1 deficiënt is, resistent zouden zijn aan therapie waarbij taxanen gebruikt worden (Nicolas, Bertucci, Sabatier, & Gonçalves, 2018).

Platinumbevattende chemotherapie

Platina agentia kunnen binden aan DNA (Godet & Gilkes, 2017). Het cytotoxisch effect van deze agentia komt tot stand door het genereren van crosslinks tussen DNA-strengen en door het aanbrengen van beschadigingen aan het DNA (Parkes et al., 2017). Crosslinks zijn DNA-beschadigingen waarbij een covalente binding ontstaat tussen twee DNA-strengen, die voorkomen dat DNA-strengen kunnen gescheiden worden tijdens de replicatie (Hashimoto, Anai, & Hanada, 2016). Het mechanisme van homologe recombinatie blijkt betrokken te zijn in het herstel van deze crosslinks. De DNA-schade die de platina agentia aanbrengen zal dan ook enkel kunnen hersteld worden door het mechanisme van homologe recombinatie (Parkes et al., 2017). Dit mechanisme is echter defect in cellen die een BRCA-mutatie hebben, wat ervoor zorgt dat zowel cellen met een defect BRCA1-proteïne als cellen met een defect BRCA2-proteïne zeer gevoelig zijn aan platinumbevattende chemotherapie (Turner & Tutt, 2012).

PARP-inhibitoren

Poly ADP ribose polymerase inhibitoren, ook PARP-inhibitoren genoemd, zijn medicijnen die selectief actief zijn tegen borstkanker geassocieerd met BRCA1- en BRCA2-genmutaties. Poly ADP ribose polymerasen zijn belangrijke enzymen bij DNA-herstelmechanismen, die geactiveerd worden wanneer DNA-schade heeft opgetreden. PARP-inhibitoren zullen daarentegen voorkomen dat DNA hersteld wordt. Ze zorgen voor een verhoging van het aantal enkelstrengige DNA-breuken. Tijdens de replicatie zullen de enkelstrengige DNA-breuken omgezet worden in dubbelstrengige DNA-breuken, die onherstelbaar zijn in BRCA deficiënte cellen (Godet & Gilkes, 2017). Uiteindelijk zal dit ervoor zorgen dat deze cellen in apoptose gaan (Meindl et al., 2011). Op deze wijze kunnen PARP-inhibitoren therapeutisch gebruikt worden bij borstkankerpatiënten met BRCA-genmutaties (Godet & Gilkes, 2017).



Figuur 4: Werkingsmechanisme van de PARP-inhibitoren (Meindl et al., 2011).

Aangezien mutaties in de BRCA-genen autosomaal dominant overgeërfd worden, zullen de meeste mensen met deze mutatie heterozygoot zijn voor deze aandoening. Het genotype van de tumor zelf kan echter homozygoot zijn, als gevolg van een secundaire hit. Zo kan er theoretisch een onderscheid gemaakt worden tussen het heterozygote somatische weefsel en de tumor die het homozygote patroon vertoont. Als gevolg van het tumorale homozygote patroon zal het mechanisme van homologe recombinatie deficiënt zijn in de tumorcellen en zullen deze specifiek gevoelig zijn voor de behandeling met PARP-inhibitoren. Het normale weefsel, waar het heterozygote patroon gevonden wordt, zal een normale functie van het mechanisme van homologe recombinatie vertonen. Dit zorgt ervoor dat PARP-inhibitoren daarop geen effect zullen hebben. Het is dus eigenlijk als gevolg van de genomische instabiliteit van de tumorcellen, dat deze een specifiek target zijn voor PARP-inhibitoren (en de normale cellen niet) (Weil & Chen, 2011).

Door aan te tonen dat het gebruik van PARP-inhibitoren gunstig is bij de behandeling van BRCA geassocieerde borstkanker, blijkt dat het kennen van de BRCA-mutatiestatus van cruciaal belang is (Wang et al., 2018). Het is belangrijk om deze mutatiestatus te kennen alvorens een behandeling op te stellen omdat deze waardevolle informatie geeft voor de preventie- en behandelingsopties (Godet & Gilkes, 2017).

Conclusie

Sporadisch optredende borstkanker treedt op als gevolg van een somatische mutatie in een essentieel gen (bijvoorbeeld een tumorsuppressorgen) waardoor cellen ongecontroleerd kunnen delen en groeien en zo een tumor kunnen vormen. Daarnaast bestaat er familiaal overerfbare borstkanker als gevolg van een kiembaanmutatie in één of meerdere borstkanker susceptibility genen. Deze genen worden onderverdeeld in high, moderate en low penetrance genen. Bij de high penetrance genen behoren enerzijds de meest voorkomende en tevens best bestudeerde BRCA-genen. Ook mutaties in het PTEN-, TP53-, CDH1-, en STK11-gen blijken een hoog risico voor het ontwikkelen van borstkanker te veroorzaken. Mutaties in de moderate penetrance genen waartoe de PALB2-, CHEK2-, ATM-, en BRIP1-genen behoren, veroorzaken een gematigd risico op het ontwikkelen van borstkanker. Bij de low penetrance genen gaat het voornamelijk over kleine variaties in het genoom die worden veroorzaakt als gevolg van SNP's en die slechts een klein risico op het ontwikkelen van borstkanker veroorzaken. De borstkanker susceptibility genen hebben voornamelijk functies in het regelen van de celcyclus, het regelen van de transcriptie, DNA-herstel en apoptose. Mutaties in deze borstkanker susceptibility genen verhogen het risico op borstkanker. Personen waarbij zo een overgeërfde mutatie wordt teruggevonden zullen echter niet noodzakelijk borstkanker ontwikkelen maar hebben wel een verhoogd risico.

Naast overerfbare genetische factoren die het risico op borstkanker vergroten, kunnen ook epigenetische factoren bijdragen aan het ontwikkelen van borstkanker. Door afwijkende epigenetische modificaties kan de expressie van essentiële genen gewijzigd worden. Ook deze factoren blijken een belangrijke rol te spelen in de ontwikkeling van kanker en dus ook borstkanker.

Nadat borstkanker bij een persoon wordt vastgesteld kan genetic testing en tumoronderzoek gebruikt worden om moleculaire karakteristieken (genetische achtergrond zoals mutatiestatus maar tevens de status van de biomerkers) van de tumor te achterhalen. Deze onderzoeken kunnen dan vervolgens waardevolle informatie opleveren in verband met prognose en therapiekeuze. Tot hiertoe werden voornamelijk de tumoren die geassocieerd zijn met BRCA1- of BRCA2-mutaties uitgebreid bestudeerd op morfologisch en moleculair niveau. Hereditaire borstkanker geassocieerd met mutaties in andere genen dan de BRCA-genen, werd slechts beperkt bestudeerd waardoor er minder kennis over bestaat.

De komst van genetic testing om na te gaan of personen familiaal overerfbare borstkanker hebben, heeft ertoe geleid dat een aantal behandelingsopties specifiek kunnen toegepast worden bij deze groep patiënten. Er bestaan namelijk een aantal behandelingsopties die, afhankelijk van de aanwezige kiembaanmutatie bij patiënten met overerfbare borstkanker, kunnen worden toegepast. Het kennen van de mutatiestatus van de patiënt met borstkanker is dus van groot belang.

Referenties

Alles over DNA. (n.d.-a). Cytoskelet. Retrieved October 12, 2020, from <https://www.allesoverdna.nl/kennisbank/cytoskelet/>

Alles over DNA. (n.d.-b). DNA kennisbank. Retrieved October 6, 2020, from <https://www.allesoverdna.nl/>

Alles over kanker. (n.d.). Borstkanker - Algemeen. Retrieved September 21, 2020, from <https://www.kanker.be/alles-over-kanker/alle-types-kanker/borstkanker>

American Cancer Society. (n.d.). Breast Cancer. Retrieved October 9, 2020, from <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>

Apostolou, P., & Papatirou, I. (2017). Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Dove Med Press, 9*, 331–335. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S111394>

Bertoli, G., Cava, C., & Castiglioni, I. (2015). MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics, 5*(10), 1122–1143. <https://doi.org/10.7150/thno.11543>

Blue Cross and Blue Shield Association. (2016, February). Moderate Penetrance Variants Associated with Breast Cancer in Individuals at High Risk. Retrieved November 15, 2020, from https://www.bluecrossnc.com/sites/default/files/document/attachment/services/public/pdfs/medicalpolicy/moderate_penetrance_variants_associated_with_breast_cancer_in_individuals_at_high_risk.pdf

Bradbury, J. M., & Jackson, S. P. (n.d.). ATM and ATR. Retrieved November 13, 2020, from [https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(03\)00403-2.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(03)00403-2.pdf)

Byler, S., Goldgar, S., Heerboth, S., Leary, M., Housman, G., Moulton, K., & Sarkar, S. (2014). Genetic and Epigenetic Aspects of Breast Cancer Progression and Therapy. *ANTICANCER RESEARCH, 34*, 1071–1078. Retrieved from <https://www.saisei-mirai.or.jp/rep-files/2014/ANTICANCER-RESEARCH-34-4583-4588-2014.pdf>

Cancer Treatment Centers of America. (n.d.). Adenocarcinoma. Retrieved November 12, 2020, from <https://www.cancercenter.com/adenocarcinoma>

Cantor, S. B., & Guillemette, S. (2011). Hereditary breast cancer and the BRCA1-associated FANCI/BACH1/BRIP1. *Future Oncology, 7*(2), 253–261. <https://doi.org/10.2217/fon.10.191>

Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Breast Cancer. Retrieved September 21, 2020, from https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm

Chen, J., Bae, E., Zhang, L., Hughes, K., Parmigiani, G., Braun, D., & Rebbeck, T. R. (2020). Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum, 4*(4), 1. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa029>

Chirurg en Operatie. (n.d.). Tumorkenmerken: snelle groei borstkanker. Retrieved October 14, 2020, from <http://www.chirurgenoperatie.nl/wp/borst/tumorkenmerken-snelle-groei-borstkanker/>

- Clancy, S. (2008). DNA Damage & Repair: Mechanisms for Maintaining DNA Integrity. *Nature Education*, 1(1), 103. Retrieved from <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-damage-repair-mechanisms-for-maintaining-dna-344/>
- Da Silva, L., & Lakhani, S. (2010). Pathology of hereditary breast cancer. *Modern Pathology*, 23, S46–S51. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.37>
- DeLigio, J. T., Velkova, A., Zorio, D. A. R., & Monteiro, A. N. A. (2009). Can the status of the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene 1 product (BRCA1) predict response to taxane-based cancer therapy? *Anticancer Agents Med Chem*, 9(5), 543–549. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745270/>
- Dossus, L., & Benusiglio, P. R. (2015). Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Research*, 17, 37. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0546-7>
- Evans, M. K., & Longo, D. L. (2014). PALB2 Mutations and Breast-Cancer Risk. *The New England Journal of Medicine*, 371, 566–568. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1405784>
- Featherstone, C., & Jackson, S. P. (1999). DNA double-strand break repair. *Current Biology*, 9(20), 759–761. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)80005-6)
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Genetics Home Reference. (2020, August 17). Breast cancer. Retrieved September 22, 2020, from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/breast-cancer#statistics>
- Gezondheid en Wetenschap. (2019, December 11). Vroegtijdige opsporing van borstkanker (borstkankerscreening). Retrieved October 9, 2020, from <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/vroegtijdige-opsporing-van-borstkanker-screening>
- Godet, I., & Gilkes, D. M. (2017). BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*, 4(1), 4. <https://doi.org/10.15761/ICST.1000228>
- Hashimoto, S., Anai, H., & Hanada, K. (2016). Mechanisms of interstrand DNA crosslink repair and human disorders. *Genes and Environment*, 38(9), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s41021-016-0037-9>
- Hopkins, B. D., Hodakoski, C., Barrows, D., Mense, S., & Parsons, R. E. (2014). PTEN function, the long and the short of it. *Trends Biochem Sci*, 39(4), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.006>
- Jatoi, I. (2018). Risk-Reducing Options for Women with a Hereditary Breast Cancer Predisposition. *European Journal of Breast Health*, 14(4), 189–193. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.4324>
- John Wayne Cancer Institute. (n.d.). Types of Breast Cancer. Retrieved November 13, 2020, from <https://www.saintjohnscancer.org/breast/breast-cancer/types-of-breast-cancer/>

Khan Academy. (n.d.-a). Cell cycle checkpoints. Retrieved November 12, 2020, from <https://www.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cell-cycle-checkpoints-article>

Khan Academy. (n.d.-b). Phases of the cell cycle. Retrieved November 12, 2020, from <https://www.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/cell-cycle/a/cell-cycle-phases>

Kittaneh, M., Montero, A. J., & Glück, S. (2013). Molecular Profiling for Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Biomarkers in Cancer*, 5, 61–70. <https://doi.org/10.4137/BIC.S9455>

Kosir, M. A. (2020, September). Breast Cancer. Retrieved October 12, 2020, from <https://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-disorders/breast-cancer>

Kriege, M., Jager, A., Hooning, M. J., Huijskens, E., Blom, J., van Deurzen, C. H. M., ... Seynaeve, C. (2011). The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer*, 118(4), 899–907. <https://doi.org/10.1002/cncr.26351>

Li, X., & Heyer, W. (2008). Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Research*, 18, 99–113. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.1>

Lima, Z. S., Ghadamzadeh, M., Arashloo, F. T., Amjad, G., Ebadi, M. R., & Younesi, L. (2019). Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *Journal of Hematology & Oncology*, 12, 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0725-6>

MacFarlane, L. A., & Murphy, P. R. (2010). MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Current Genomics*, 11(7), 537–561. <https://doi.org/10.2174/138920210793175895>

Masciari, S., Larsson, N., Senz, J., Boyd, N., Kaurah, P., Kandel, M. J., ... Huntsman, D. (2007). Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *Journal of Medical Genetics*, 44, 726–731. Retrieved from <https://jmg.bmj.com/content/44/11/726>

Maxwell, K. N., Wubbenhorst, B., & Wenz, B. M. et al. (2017). BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nature Communications*, 8(319), 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00388-9>

Meindl, A., Ditsch, N., Rhiem, K., Schmutzler, R. K., & Kast, K. (2011). Hereditary Breast and Ovarian Cancer New Genes, New Treatments, New Concepts. *Dtsch Arztebl Int*, 108(19), 323–330. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0323>

Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2012). DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>

Narod, S. A., & Offit, K. (2005). Prevention and Management of Hereditary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 1656–1663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.035>

National Breast Cancer Foundation. (n.d.). Learn about breast cancer. Retrieved October 9, 2020, from <https://www.nationalbreastcancer.org/about-breast-cancer/>

National Cancer Institute. (2018). BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. Retrieved October 13, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#who-should-consider-genetic-testing-for-brca1-and-brca2-mutations>

National Cancer Institute. (n.d.). Contralateral Breast Cancer. Retrieved October 12, 2020, from <https://dceg.cancer.gov/research/what-we-study/contralateral-breast-cancer>

National Human Genome Research Institute. (n.d.). Histone. Retrieved November 13, 2020, from <https://www.genome.gov/genetics-glossary/histone>

Nicolas, E., Bertucci, F., Sabatier, R., & Gonçalves, A. (2018). Targeting BRCA Deficiency in Breast Cancer: What are the Clinical Evidences and the Next Perspectives? *Cancers*, *10*, 506. <https://doi.org/10.3390/cancers10120506>

Nieren.nl. (2018, March 26). Autosomaal dominante overerving. Retrieved October 6, 2020, from <https://www.nieren.nl/bibliotheek/31-over-erfelijkheid/126-autosomaal-dominante-overerving>

No Stomach For Cancer®. (n.d.). Lobular Breast Cancer. Retrieved September 23, 2020, from <https://www.nostomachforcancer.org/about/hereditary-diffuse-gastric-cancer/lobular-breast-cancer>

Nounou, M. I., ElAmrawy, F., Ahmed, N., Abdelraouf, K., Goda, S., & Syed-Sha-Qhattal, H. (2015). Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl)*, *9*, 17–34. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S29420>

Palacios, J., Robles-Frías, M. J., Castilla, M. A., López-García, M. A., & Benítez, J. (2008). The Molecular Pathology of Hereditary Breast Cancer. *Pathobiology*, *75*, 85–94. <https://doi.org/10.1159/000123846>

Parkes, A., Arun, B. K., & Litton, J. K. (2017). Systemic Treatment Strategies for Patients with Hereditary Breast Cancer Syndromes. *The Oncologist*, *22*(6), 655–666. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0430>

Roche. (n.d.). Borstkanker begrijpen. Retrieved October 13, 2020, from <https://www.roche.be/nl/Patienten/ziekten/borstkanker/borstkanker-begrijpen.html>

Ruddy, K. J., & Winer, E. P. (2013). Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology*, *24*, 1334–1443. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt025>

Sauter, E. R. (2018). Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *European Journal of Breast Health*, *14*(2), 64–71. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3978>

Shiovitz, S., & Korde, L. A. (2015). Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology*, *26*(7), 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>

Temple University Health System. (2019, November 1). Breast Cancer Prevention Drugs: What Women Should Know About Chemoprevention Agents. Retrieved October 13, 2020, from <https://www.foxchase.org/blog/breast-cancer-prevention-drugs-what-women-should-know-about-chemoprevention-agents>

Tischler, J., Crew, K. D., & Chung, W. K. (2019). The role of tumor and germline genetic testing in breast cancer management. *Annals of Internal Medicine*, *171*(12), 925–930. <https://doi.org/10.7326/M18-2417>

- Turner, N. C., & Tutt, A. N. J. (2012). Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence? *Breast Cancer Research*, *14*(6), 115. <https://doi.org/10.1186/bcr3332>
- van der Groep, P., van der Wall, E., & van Diest, P. J. (2011). Pathology of hereditary breast cancer. *Cellular Oncology*, *34*, 71–88. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0010-3>
- Wang, Y. A., Jian, J., Hung, C., Peng, H., Yang, C., Cheng, H. S., & Yang, A. (2018). Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*, *18*, 315. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4229-5>
- Weil, M. K., & Chen, A. (2011). PARP Inhibitor Treatment in Ovarian and Breast Cancer. *Current Problems in Cancer*, *35*(1), 7–50. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2010.12.002>
- Wendt, C., & Margolin, S. (2019). Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncologica*, *58*(2), 135–146. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1529428>
- Wittersheim, M., Büttner, R., & Markiefka, B. (2015). Genotype/Phenotype Correlations in Patients with Hereditary Breast Cancer. *Breast Care*, *10*, 22–26. <https://doi.org/10.1159/000380900>
- Wu, Y., Sarkissyan, M., & Vadgama, J. V. (2015). Epigenetics in Breast and Prostate Cancer. *Methods Mol Biol*, *1238*, 425–466. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1804-1_23