

# SAMENVATTING

## INLEIDING

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland, met momenteel ruim 12000 nieuwe gevallen per jaar. Ongeveer 10% van deze vrouwen rapporteert een eerstegraads familielid (i.e. moeder, zus of dochter) te hebben met borstkanker. Geschat wordt dat 22% van deze familiale belasting te wijten is aan mutaties in een van de twee borstkankergenen, te weten BRCA1 en BRCA2, welke ontdekt werden in respectievelijk 1994 en 1995. De overerving vindt plaats volgens een autosomaal dominant patroon. Iemand die een dergelijke genmutatie bij zich draagt heeft een kans van 50% om deze door te geven aan een kind. Dit geldt voor zowel mannen als vrouwen.

Voor vrouwen met een BRCA1/2 mutatie varieert de kans om ooit gedurende het leven borstkanker te krijgen tussen de 40 en 80%, terwijl de kans op borstkanker voor een gemiddelde vrouw uit de Nederlandse bevolking momenteel ongeveer 12% is. Erfelijke borstkanker openbaart zich vaak al op jonge leeftijd (dat wil zeggen vóór het 40ste levensjaar). Vrouwen met een BRCA1/2 mutatie hebben ook een relatief grote kans op eierstokkanker, variërend van gemiddeld ongeveer 10 tot 40%. Dit proefschrift richt zich op de kans op borstkanker in BRCA1/2 mutatiedraagsters.

Er is een aantal redenen voor de grote variatie in borstkankerrisico in BRCA1- of BRCA2-mutatiedraagsters. Ten eerste kunnen mutaties zich in principe overal in het BRCA1- of BRCA2-gen voordoen en zijn er mogelijk verschillen in de mate waarin verschillende mutaties de kans op borstkanker vergroten. Daarnaast kan het borstkankerrisico mogelijk beïnvloed worden door andere genen en door zogenaamde niet-genetische factoren, zoals hormonale factoren en leefstijl.

Een gezonde vrouw die draagster is van een BRCA1/2 mutatie heeft een aantal opties: geen verdere actie ondernemen, zich frequent laten controleren (screenen) of zich preventief laten opereren aan borsten en/of eierstokken. In totaal kiest ongeveer de helft van alle BRCA1/2 mutatie draagsters voor preventieve amputatie van de borsten, en het merendeel kiest voor preventieve verwijdering van de eierstokken nadat de kinderwens voltooid is. Het verwijderen van de eierstokken zorgt niet alleen voor het verlagen (i.e. het vrijwel elimineren) van de kans op eierstokkanker, maar verlaagt ook de kans op borstkanker met ongeveer 50%. Er zijn ook medicamenteuze mogelijkheden om de kans op borstkanker te verlagen (zogenaamde chemo-preventie) hoewel deze momenteel alleen nog in onderzoeksverband worden aangeboden. Aan alle keuzemogelijkheden kleven bezwaren. Er is geen absolute zekerheid dat iemand die zich preventief laat opereren geen kanker krijgt. Daarnaast kan preventieve chirurgie een aantal fysieke en psychische gevolgen hebben. Screening heeft tot doel om borstkanker in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken om zo de genezingskans te vergroten. Omdat erfelijke borstkanker zich vaak al op jonge leeftijd openbaart worden BRCA1/2 mutatiedraagsters vanaf jonge leeftijd (i.e. 25-30 jaar) gescreend door middel van mammografie en sinds een aantal jaren ook door middel van Magnetic Resonance Imaging (MRI). Uit studies

in de algemene bevolking is gebleken dat blootstelling aan ioniserende straling (welke onder andere gebruikt wordt bij mammografie) de kans op borstkanker kan verhogen, zeker wanneer de blootstelling plaatsvond op jonge leeftijd (onder de 20 jaar). De BRCA1/2 genen spelen een belangrijke rol bij het repareren van DNA schade, in het bijzonder dubbelstrengs breuken, welke veroorzaakt kunnen worden door ioniserende straling. Wanneer er zich een mutatie bevindt in één van de BRCA genen, dan kan deze DNA schade mogelijk minder goed hersteld worden met als gevolg accumulatie van cellen met genetische veranderingen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van kanker. BRCA1/2 mutatie draagsters zouden dus mogelijk gevoeliger zijn voor ioniserende straling. Daardoor zou screening door middel van mammografie op jonge leeftijd meer schade kunnen veroorzaken dan dat het voordeel oplevert in de zin van vroege opsporing. Daarnaast bemoeilijkt een relatief hoge mammografische densiteit (de hoeveelheid klier- en bindweefsel) op relatief jonge leeftijd de evaluatie van een mammogram. Mede daarom worden BRCA1/2 mutatie draagsters sinds een jaar of tien ook gescreend door middel van MRI. MRI is een techniek die geen gebruik maakt van ioniserende straling maar van magnetische velden. MRI vertoont een hogere sensitiviteit (de kans dat MRI een positieve uitslag geeft bij de mensen die de ziekte hebben) en specificiteit (de kans dat MRI een negatieve uitslag geeft bij de mensen die de ziekte niet hebben) dan mammografie voor het opsporen van tumoren. Mammografie vertoont nog wel een hogere sensitiviteit voor het opsporen van pre-invasieve laesies. Theoretisch kan de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters ook beïnvloed worden door interventies in hormonale factoren en leefstijl, zoals het gebruik van orale anticonceptiva en lichamelijke activiteit. Veel van dit soort factoren zijn geassocieerd met de kans op borstkanker in de algemene bevolking. Zo is bijvoorbeeld bekend dat lichamelijke activiteit de kans op borstkanker kan verlagen. Verder staat vast dat overgewicht en/of obesitas de kans op (postmenopauzale) borstkanker kan verhogen. Tot nu toe heeft slechts een relatief klein aantal studies de potentiële associatie tussen deze niet-genetische factoren en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters onderzocht, en deze lieten bovendien veelal inconsistente resultaten zien. Op dit moment is een advies betreffende hormonale factoren en leefstijl geen onderdeel van het genetische counseling proces.

## DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift is ten eerste een bijdrage te leveren aan de kennis over de invloed van niet-genetische factoren op de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters. Daarnaast bieden de resultaten van dit onderzoek hopelijk aanknopingspunten voor de preventie van borstkanker in deze hoog-risico groep en kan hiermee de informatievoorziening en de voorlichting aan BRCA1/2 mutatie draagsters tijdens de genetische counseling worden uitgebreid. De specifieke vraagstellingen van de studies beschreven in dit proefschrift waren:

- Beïnvloedt blootstelling aan diagnostische straling de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters? En verschilt de kans op borstkanker bij blootstelling

- in verschillende leeftijdsperiodes? Met diagnostische straling wordt bedoeld doorlichtingen, röntgenfoto's, mammogrammen en CT scans. Deze studie is uitgevoerd in Europees verband (de zogenaamde GENE-RAD-RISK studie) en betreft BRCA1/2 mutatie draagsters uit Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk en Nederland
- Is de relatie tussen blootstelling aan diagnostische straling en borstkankerrisico in BRCA1/2 mutatie draagsters beïnvloed door fouten in de rapportage van de blootstelling aan diagnostische straling? Zijn deze rapportagefouten verschillend tussen vrouwen met of zonder een geschiedenis van borstkanker op het moment van invullen van de vragenlijst?
- Bestaat er een verband tussen lichamelijke activiteit en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters? Is het potentiële verband gerelateerd aan een specifieke soort activiteit (e.g. sport en beroepsmatige activiteit) en/of dimensie (e.g. intensiteit en frequentie) van lichamelijke activiteit?
- Bestaat er een verband tussen diverse antropometrische maten, zoals lichaamsgewicht en gewichtstoename, en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters? Een tweede onderzoeksvraag was of het verband verschillend is voor premenopauzale en postmenopauzale BRCA1/2 mutatie draagsters omdat uit studies in de algemene bevolking bekend is dat het effect van lichaamsgewicht op premenopauzale en postmenopauzale borstkanker anders is.

## HEBON-STUDIE

De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd binnen de HEBON-studie. Deze landelijke studie is in 1998 opgezet door de afdelingen Epidemiologie en Pathologie van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam met subsidie van KWF Kankerbestrijding. Het doel van de HEBON-studie is het bepalen van het kankerrisico in BRCA1/2 families in Nederland. Daarnaast wordt de mogelijke interactie tussen hormonale en leefstijl factoren en BRCA1/2 genen op het ontstaan van borst- en eierstokkanker onderzocht. De HEBON-database bevat gecodeerde klinische en genetische data, alsmede een sleutelvariabele waarmee gekoppeld kan worden met databases over hormonale en leefstijl factoren, behandeling, en landelijke registratie systemen zoals het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en de Nederlandse Kanker Registratie (NKR).

BRCA1/2 families werden geïdentificeerd via tien centra (negen klinisch genetische centra (KGC) en de stichting opsporing erfelijke tumoren (STOET)). Alle medisch ethische commissies van de deelnemende centra hebben toestemming gegeven voor de uitvoering van de studie. Vrouwelijke familieleden uit BRCA1/2 families kwamen in aanmerking voor het vragenlijst onderzoek naar hormonale en leefstijl factoren indien zij voldeden aan de volgende criteria: (a) vrij van borst- en/of eierstokkanker op 1 januari 1960, of geboren na 1960; (b) eerste- of tweedegraads verwant van een individu met borst- en/of eierstokkanker en/of een bewezen BRCA1/2 mutatie draagster; (c) 18 jaar of ouder. Mannelijke familieleden kwamen in aanmerking indien zij zelf ooit advies aanvroegen en dus bekend zijn op een van de KGC's. In aanmerking komende familieleden werden

per post uitgenodigd om deel te nemen aan het vragenlijst onderzoek. Familieleden die zelf bekend zijn op een van de KGC's werden uitgenodigd door hun klinisch geneticus. Overige familieleden werden uitgenodigd via een zogenaamde contactpersoon van de familie. De vragenlijst bevat vragen over bekende en vermoedelijke risicofactoren voor borstkanker alsook vragen over het voorkomen van kanker en chirurgische ingrepen zoals preventieve chirurgie aan borsten en/of eierstokken. Wanneer een vrouw niet in staat was om de vragenlijst zelf in te vullen of was overleden, dan werd een nauwe verwant, een zogenaamde proxy, gevraagd de vragenlijst voor deze persoon in te vullen. In 2006 en 2007 is een vervolgstudie uitgevoerd waarin BRCA1/2 mutatie draagsters en niet-mutatie draagsters, die hadden deelgenomen aan de studie in de jaren 1999-2004 en bekend zijn op de KGC's, gevraagd werd een vervolgvragenlijst in te vullen. Deze vervolgvragenlijst bevatte vragen over de periode sinds de eerste vragenlijst (de basisvragenlijst) alsook een sectie over blootstelling aan diagnostische straling gedurende hun hele leven. Alle deelnemers ondertekenden een toestemmingsverklaring waarmee zij aangaven deel te nemen aan de studie en toestemming te verlenen voor het koppelen van hun gegevens aan PALGA en de NKR. Op deze manier kon de zelfgerapporteerde kanker en preventieve chirurgie worden geverifieerd. Informatie over overlijden en verhuizingen werd verkregen via de Gemeentelijke Basis Administratie. De studies beschreven in dit proefschrift richtten zich op mogelijke risicofactoren van borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters.

## RESULTATEN

### DIAGNOSTISCHE STRALING EN DE KANS OP BORSTKANKER BIJ BRCA1/2 MUTATIEDRAAGSTERS

In Hoofdstuk 2 beschrijven we de resultaten van de Europese GENE-RAD-RISK studie naar de associatie tussen blootstelling aan diagnostische straling en de kans op borstkanker bij 1993 BRCA1/2 mutatie draagsters. Hierbij zijn gegevens van BRCA1/2 mutatie draagsters uit Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk en Nederland (HEBON) samengevoegd. Een uniek aspect van dit onderzoek is het berekenen van een individuele cumulatieve borstdosis op basis van de verschillende blootstellingen. Hiervoor werd per soort blootstelling (e.g. röntgenfoto's en mammogrammen) het aantal blootstellingen vermenigvuldigd met een kalenderjaar-specifieke dosis (eenheid Gray (Gy)) voor dat type blootstelling waarna deze opgeteld werden tot een individuele cumulatieve borstdosis. Wij vonden dat, in vergelijking met de niet-blootgestelde groep, de groep die blootgesteld was aan diagnostische straling voor het 30ste jaar een 1,7 maal vergrote kans op borstkanker had. Wij vonden ook een dosis-respons associatie: de kans op borstkanker was groter na een hogere dosis en deze liep op tot een 3 maal vergrote kans op borstkanker voor de groep met de meeste blootstelling (hoogste dosis) in vergelijking met de niet-blootgestelde groep. De vergrote kans op borstkanker in deze studie onder BRCA1/2 mutatie draagsters werd gevonden voor een gemiddelde dosis die aanzienlijk lager is dan waarvoor in de algemene bevolking een vergrote kans op borstkanker is gevonden. Vanwege de aard van onze onderzoekspopulatie was er speciale interesse

in de invloed van blootstelling aan mammogrammen op jonge leeftijd op de kans op borstkanker. In vergelijking tot BRCA1/2 mutatie draagsters die nooit een mammogram voor het 30ste levensjaar hadden gehad, hadden BRCA1/2 mutatie draagsters die ooit een mammogram onder de 30 jaar hadden gehad een 1,5 maal vergrote kans op borstkanker. Ook hier werd een significante dosis-respons associatie gevonden. Het is mogelijk dat onze bevindingen toe te schrijven zijn aan een sterke familiegeschiedenis: wanneer een vrouw een sterke familiegeschiedenis heeft laat zij mogelijk op relatief jonge leeftijd een (eerste) mammogram maken. De gevonden vergrote kans op borstkanker na blootstelling aan mammogrammen op jonge leeftijd zou dan niet toe te schrijven zijn aan de blootstelling aan deze diagnostische straling maar aan haar sterke familiegeschiedenis of aan een combinatie van deze twee factoren. Een sensitiviteitsanalyse waarbij wij vrouwen met een mammogram op relatief jonge leeftijd (i.e. onder de 30 jaar) uitsloten zorgde niet voor een andere conclusie; onze bevindingen zijn dus zeer waarschijnlijk niet toe te schrijven aan een sterke familiegeschiedenis. Idealiter zouden we gegevens over blootstelling aan diagnostische straling uit medische dossiers hebben verzameld. Maar omdat de diagnostische procedures voor veel verschillende indicaties kunnen hebben plaatsgevonden en de blootstelling grotendeels lang geleden heeft plaatsgevonden, zou dat zeer moeizaam zo niet deels onmogelijk zijn geweest. Daarom was en bleef de blootstelling aan diagnostische straling in de GENE-RAD-RISK studie, en soortgelijke studies, uitsluitend zelfgerapporteerd. Het nadeel was dat een verschil in zelfrapportage van blootstelling tussen BRCA1/2 mutatie draagsters met en zonder borstkanker op het moment van invullen van de vragenlijst de resultaten zou kunnen hebben beïnvloed. Misclassificatie van blootstelling kan non-differentieel of differentieel zijn, i.e. de grootte en/of de richting van misclassificatie tussen BRCA1/2 mutatie draagsters met en zonder borstkanker is hetzelfde of anders. Non-differentiële misclassificatie zorgt over het algemeen voor een onderschatting van het effect (i.e. het onderzochte verband tussen de risicofactor en de ziekte). Differentiële misclassificatie kan ervoor zorgen dat het effect gemaskeerd wordt of juist overschat, bijvoorbeeld wanneer BRCA1/2 mutatie draagsters zonder borstkanker hun blootstelling onderrapporteren terwijl BRCA1/2 mutatie draagsters met borstkanker dat niet doen. Om de invloed van deze mogelijke bron van vertekening op de gevonden associatie tussen blootstelling aan diagnostische straling en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters te onderzoeken, hebben wij twee methodologische studies uitgevoerd in het Nederlandse deel van de GENE-RAD-RISK studie (hoofdstuk 3 en 4). In hoofdstuk 3 beschrijven wij de resultaten van het onderzoek naar de test-hertest betrouwbaarheid van zelfgerapporteerde blootstelling aan diagnostische straling. In dit onderzoek is bij 401 Nederlandse BRCA1/2 mutatie draagsters die hebben meegedaan aan de vervolgstudie (HEBON) de zelfgerapporteerde blootstelling aan diagnostische procedures uit de basisvragenlijst en de vervolgvragenlijst vergeleken. Hierbij is onderzocht of er een verschil was in de test-hertest betrouwbaarheid tussen BRCA1/2 mutatie draagsters met en zonder borstkanker op het moment van invullen van de vragenlijsten. In hoofdstuk 4 is de validiteit van zelfgerapporteerde mammogrammen onderzocht. Daartoe is bij 218 BRCA1/2 mutatie draagsters de zelfgerapporteerde

blootstelling aan mammogrammen uit zowel de basis-vragenlijst als de vervolgvragenlijst vergeleken met de blootstelling aan mammogrammen zoals die in de medische dossiers is gevonden. Ook hier is onderzocht of er een verschil was in de validiteit tussen BRCA1/2 mutatie draagsters met en zonder borstkanker.

Beide methodologische studies toonden aan dat de misclassificatie van zelfgerapporteerde blootstelling aan diagnostische straling relatief klein en grotendeels non-differentieel was tussen BRCA1/2 mutatie draagsters met en zonder borstkanker.

Bij aanname van de aanwezigheid van non-differentiële misclassificatie is de gevonden associatie tussen blootstelling aan diagnostische straling en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters in de GENE-RAD-RISK studie mogelijk een onderschatting van het werkelijke verband.

### **LICHAMELIJKE ACTIVITEIT EN LICHAAMSGEWICHT EN DE KANS OP BORSTKANKER BIJ BRCA1/2 MUTATIEDRAAGSTERS**

De resultaten van de studies naar het effect van lichamelijke activiteit en lichaamsgewicht op de kans op borstkanker bij 1120 BRCA1/2 mutatie draagsters zijn beschreven in respectievelijk Hoofdstuk 5 en Hoofdstuk 6.

Onze studie naar lichamelijke activiteit en de kans op borstkanker (hoofdstuk 5) toonde aan dat BRCA1/2 mutatie draagsters mogelijk hun kans op borstkanker kunnen verlagen door lichamen actief te zijn, bij voorkeur beginnend op jonge leeftijd. Wij vonden dat de groep die gemiddeld over het leven minimaal 1 uur per week sportte een wat kleinere kans op borstkanker had in vergelijking met de inactieve groep, echter, het verschil tussen beide groepen was statistisch niet significant. Onder BRCA1/2 mutatie draagsters die ooit aan sport hadden gedaan was een middelmatig niveau van sporten gemiddeld over het leven geassocieerd met 40% verlaging van het borstkankerrisico ten opzichte van BRCA1/2 mutatie draagsters die gemiddeld over hun leven een relatief laag niveau van sportactiviteit hadden. Een middelmatig niveau van sporten betekent tussen de 11 en 23 MET uren per week, wat bijvoorbeeld gelijk is aan 2 tot 4,2 uur fitness per week. Een laag niveau van sporten betekent minder dan 11 MET uren per week. Een hogere frequentie van sportactiviteit (i.e. het gemiddelde aantal uren per week) was geassocieerd met een kleinere kans op borstkanker maar dit was statistisch niet significant. Duur van sportactiviteit (i.e. het gemiddelde aantal jaren dat men gesport heeft) was niet geassocieerd met een veranderde kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters. Wij vonden dat, in vergelijking met de inactieve groep, de groep die minimaal 1 uur per week sportte na het 30ste jaar een 37% kleinere kans op borstkanker had.

In dezelfde studiepopulatie van 1120 BRCA1/2 mutatie draagsters onderzochten wij de associatie tussen lichaamsgewicht en de kans op borstkanker (hoofdstuk 6).

De associatie bleek verschillend voor premenopauzale en postmenopauzale borstkanker. We vonden geen verband tussen lichaamsgewicht en de kans op premenopauzale borstkanker. Onder postmenopauzale BRCA1/2 mutatie draagsters vonden we een statistisch niet significante anderhalf keer vergrote kans op borstkanker voor overgewicht (i.e. BMI van  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>), voor een gewichtstoename van 5 kilogram of meer

gedurende het volwassen leven, en voor een relatieve gewichtstoename van 20% of meer gedurende het volwassen leven; dit alles in vergelijking tot het hebben van een gezond of stabiel lichaamsgewicht. BRCA1/2 mutatie draagsters kunnen dus mogelijk hun kans op (postmenopausale) borstkanker verkleinen door zorg te dragen voor een stabiel en gezond lichaamsgewicht.

Het is van belang te vermelden dat de resultaten van de studies naar lichamelijke activiteit en lichaamsgewicht onafhankelijk van elkaar zijn omdat in beide studies voor de andere factor gecorrigeerd is.

Dit proefschrift wordt afgesloten met een discussie waarin de onderzoeksresultaten in perspectief worden geplaatst (Hoofdstuk 7). Daarnaast worden onder andere de verschillende methodologische aspecten van dit onderzoek en mogelijke biologische werkingsmechanismen besproken. Ten slotte worden er mogelijk (klinische) implicaties beschreven en aanbevelingen gedaan die hieronder kort besproken worden.

### **CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN**

De studies beschreven in dit proefschrift behoren tot de eerste en grootste studies tot nu toe naar het verband tussen de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters en diagnostische straling, lichamelijke activiteit en lichaamsgewicht. Er is meer onderzoek nodig om onze bevindingen te bevestigen. Bij voorkeur zouden dit prospectieve studies moeten zijn in onderzoekspopulaties van nog grotere omvang. Nog niet eerder is onderzocht wat de betrouwbaarheid en validiteit is van zelfgerapporteerde blootstelling aan diagnostische straling door BRCA1/2 mutatie draagsters.

We vonden een vergrote kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters na blootstelling aan diagnostische ioniserende straling op relatief jonge leeftijd. Deze bevinding onderschrijft de huidige Nederlandse richtlijn welke zegt dat de screening van BRCA1/2 mutatie draagsters door middel van mammografie pas vanaf 30 jaar zou moeten plaatsvinden en dat voor screening op jongere leeftijd (i.e. vanaf 25 jaar) MRI gebruikt moet worden. MRI is een relatief tijdrovende en dure techniek maar is voor BRCA1/2 mutatie draagsters in Nederland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk beschikbaar. In andere landen is dat mogelijk niet altijd het geval. Er kan overwogen worden om de leeftijdsgrens voor mammografie van 30 jaar naar 35 of zelfs 40 jaar te verschuiven maar deze aanpassing van de richtlijn moet bij voorkeur alleen gedaan worden op basis van een gerandomiseerde klinische studie. Ongeteste dochters van BRCA1/2 mutatie draagsters hebben 50% kans om mutatie draagster te zijn. Mede daarom is het van belang om, in een tijdperk van toenemende collectieve dosis straling door medische toepassingen, bij deze groep alleen echt medisch noodzakelijke diagnostische procedures uit te voeren, in het bijzonder op jonge leeftijd.

Op dit moment is een advies over leefgewoonten geen onderdeel van het genetische counseling proces. Tot op heden wijzen studies naar de potentiële associatie tussen hormonale factoren en leefstijl en de kans op borstkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters erop dat deze niet-genetische factoren grotendeels een zelfde invloed

hebben bij mutatie draagsters als op sporadische borstkanker. Het is van belang dat er binnen de klinische genetica consensus bestaat over welke en in welke mate hormonale factoren en leefstijl de kans op borstkanker en eierstokkanker in de algemene bevolking beïnvloeden. Door een evidence-based protocol te ontwikkelen kan de informatievoorziening en de voorlichting aan BRCA1/2 mutatie draagsters tijdens de genetische counseling uitgebreid worden. Zelfs wanneer het relatief risico van een risicofactor in BRCA1/2 mutatie draagsters gelijk is aan dat in de algemene bevolking, dan kan de risicofactor in absolute termen namelijk een groter effect hebben bij BRCA1/2 mutatie draagsters vanwege het hoge achtergrondrisico. Uiteraard moet wel benadrukt worden dat risicovermijdingsgedrag de bestaande risico reducerende opties niet kan vervangen en niet even effectief is als preventieve chirurgie.

Voor de toekomstige klinische praktijk zal een risico predictiemodel ontwikkeld moeten worden, waarmee de individuele leeftijdsspecifieke kans op borst- en eierstokkanker bij BRCA1/2 mutatie draagsters en andere familiair belaste individuen nauwkeuriger bepaald kan worden. Het risico-predictiemodel zou evidence-based informatie over kankerincidentie of recidieven en overleving moeten verstrekken en zou gebaseerd moeten worden op data over BRCA-mutatie specifieke risicoschattingen en de invloed van andere genen en niet-genetische risicofactoren, zoals hormonale factoren en leefstijl. Voor vrouwen die reeds borstkanker hebben ontwikkeld, zou het model informatie over tumorkarakteristieken, behandeling, en hormonale factoren en leefstijl als prognostische factoren moeten bevatten. Mede op basis van leeftijd, familiegeschiedenis, kindwens, gelijktijdige diagnoses en persoonlijke voorkeuren kan elke vrouw dan uiteindelijk haar eigen keus maken welke (borstkanker)risico reducerende strategie voor haar de beste is. Het risico predictiemodel kan het keuzeprocessus betreffende de risico reducerende opties ondersteunen en ervoor zorgen dat de (uiteindelijke) keus goed onderbouwd is.

Andere suggesties voor de toekomst zijn het onderzoeken van het effect van beroepsmatige blootstelling aan ioniserende straling en het gecombineerde effect van (aspecten van) lichamelijke activiteit, lichaamsgewicht en energie-inname. Verder is het van belang te onderzoeken of een vroege opsporing van BRCA-geassocieerde borstkanker door middel van de huidige richtlijn de overleving verbetert. Om de werkelijke interactie tussen BRCA-genen en risicofactoren en het effect daarvan op de kans op borstkanker te onderzoeken is het opnemen van een groep vrouwen die geen BRCA1/2 mutatie hebben als controlegroep noodzakelijk. Bij voorkeur zou dit soort onderzoek BRCA-mutatie-specifiek en hormoon-receptor-specifiek uitgevoerd moeten worden. Hiermee zouden ook potentiële biologische werkingsmechanismen geïdentificeerd kunnen worden.