

Mogelijkheden van secundaire preventie voor vrouwen met een erfelijke belasting voor gynaecologische tumoren en/of borstkanker

Options for secondary prevention in women with a hereditary trait for gynaecological and/or breast cancer

Auteur S.C. Linn

Trefwoorden borstkanker, *BRCA*, gynaecologische tumoren, lynchsyndroom, secundaire preventie

Key words breast cancer, *BRCA*, gynaecological cancers, Lynch syndrome, secondary prevention

Samenvatting

Er zijn verscheidene mogelijkheden voor secundaire preventie bij een erfelijke aanleg voor gynaecologische tumoren en/of borstkanker, zoals screening, chemopreventie en profylactische chirurgie. Screening verlaagt het levenslange risico op kanker niet. Wel kan door sommige vormen van screening een tumor in een vroeger stadium worden gedetecteerd, waardoor de kans op genezing wordt vergroot. Dit geldt met name voor het mammacarcinoom. De rol van chemopreventie is vooralsnog onvoldoende onderzocht. Preventieve chirurgie in de vorm van profylactische bilaterale mastectomie en profylactische bilaterale salpingo-oöforectomie dient besproken te worden met *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters, omdat dit het risico op mamma- en ovariumcarcinoom vermindert, en daarmee waarschijnlijk een (bescheiden) overlevingsvoordeel geeft. Hysterectomie vermindert de kans op endometriumcarcinoom en, indien tevens een profylactische bilaterale salpingo-oöforectomie uitgevoerd is, op ovariumcarcinoom bij vrouwen met het lynchsyndroom. Bij deze groep vrouwen is van deze maatregel echter geen overlevingsvoordeel aangetoond. Dit overzichtsartikel bespreekt de verschillende mogelijkheden van secundaire preventie bij erfelijke aanleg voor gynaecologische tumoren en/of borstkanker, en plaatst deze in perspectief.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2009;6:238-44)

Summary

Secondary prevention in case of a hereditary trait for gynaecological and/or breast cancer consists of either screening, chemoprevention or prophylactic surgery. Screening has no effect on the lifetime cancer risk. However, in some instances screening can facilitate early detection, thereby increasing the chance of a cure. This is particularly true for breast cancer. The role of chemoprevention is still unclear in hereditary cancer syndromes. Prophylactic surgery, for example bilateral mastectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, should be discussed with *BRCA* mutation carriers, as it decreases the risk of breast and ovarian cancer, thereby probably offering a (modest) survival benefit. Hysterectomy decreases the risk of endometrial cancer and, in case a bilateral salpingo-oophorectomy has been performed as well, the risk of ovarian cancer in patients with Lynch syndrome. In female patients with Lynch syndrome a survival benefit has however not been demonstrated for this intervention. This review discusses the options for secondary prevention in case of a hereditary trait for gynaecological and/or breast cancer, and puts these in perspective.

Tabel 1. Redenen om patiënt door te verwijzen naar klinisch geneticus bij aanwijzingen voor *BRCA1*- of *BRCA2*-kiembaanmutatie in de familie.^{4,7}

- borstkankerdiagnose <35 jaar of bij Ashkenazi-joodse afkomst
- borst- en eierstokkanker bij 1 patiënte, of in dezelfde familietak
- twee of meer eerstegraadsverwanten* met mammacarcinoom gediagnosticeerd voor het vijftigste levensjaar
- drie of meer eerste- en tweedegraadsverwanten met borstkanker, waarvan ten minste 1 tumor voor het vijftigste levensjaar is vastgesteld
- man met borstkanker, in dezelfde familietak ook een vrouw met borstkanker
- eierstokkanker <50 jaar en histologisch een sereus carcinoom
- eierstokkanker bij iemand van joodse afkomst
- alle gevallen van tubacarcinoom

*=eerstegraadsfamilielid: ouders, kinderen, broers en zussen van de patiënt; tweedegraadsfamilielid: grootouders, kinderen van broers en zussen, ooms en tantes van de patiënt.

Inleiding

Per jaar krijgen 1.100 vrouwen in Nederland een ovariumcarcinoom (incidentie 10/100.000).¹ Bij 10% is deze ziekte erfelijk bepaald (110 vrouwen per jaar; incidentie 1/100.000).¹⁻³ Endometriumcarcinoom wordt per jaar bij 1.600 vrouwen in Nederland gediagnosticeerd, wat neerkomt op een incidentie van 20/100.000 vrouwen.¹ Per jaar is deze ziekte bij 80 vrouwen (5%) erfelijk bepaald (incidentie 1/100.000).² In 2006 kregen bijna 12.500 vrouwen borstkanker in Nederland (incidentie 127/100.000).¹ Circa 5% is erfelijk bepaald (625 vrouwen per jaar; incidentie 6/100.000).^{4,5}

Kiembaanmutaties in *BRCA1* en *BRCA2* zijn verantwoordelijk voor 90% van de erfelijk bepaalde ovariumcarcinomen, terwijl 5% wordt bepaald door mutaties in een van de mismatch-repair (*MMR*)-genen *hMSH6*, *hMSH1*, *hMLH1*, *hMSH2*, *PMS1* en *PMS2*, die verantwoordelijk zijn voor het lynchsyndroom, in Nederland beter bekend als hereditair non-polyposis coloncarcinoom (HNPCC).³ HNPCC geeft met name een sterk verhoogde kans op colon- en endometriumcarcinoom met een levenslang risico voor vrouwen tot het zeventigste levensjaar van respectievelijk 20-55% en 25-70%.^{2,6} Mutaties in *BRCA1* of *BRCA2* geven een sterk verhoogd risico op mammacarcinoom (levenslang risico 55-85%) en op ovariumcarcinoom (levenslang risico voor *BRCA1* 35-60% en voor *BRCA2* 10-25%).^{2,4}

Aanwijzingen voor erfelijk syndroom

Alleen door een nauwkeurige familieanamnese af te nemen, kan men aanwijzingen verkrijgen voor de aanwezigheid van een erfelijk syndroom.^{4,5} In *Tabel 1* en *2* staan de belangrijkste redenen samengevat om iemand door te verwijzen naar de klinisch geneticus.^{4,6,7} Kiembaanmutaties in *BRCA1* of *BRCA2* geven, naast mamma- en ovariumcarcinoom, ook een verhoogd risico op andere tumortypes (zie *Tabel 3*, pagina 241).⁸⁻¹² Het spectrum van tumortypes die geassocieerd zijn met lynchsyndroom staat vermeld in *Tabel 4*, pagina 241.⁶

Timing van preventieve chirurgie

Screening als alternatief

Screening verlaagt het levenslange risico op kanker niet. Wel kan door sommige vormen van screening een tumor in een vroeger stadium worden gedetecteerd, waardoor de kans op genezing wordt vergroot. Screening op mammacarcinoom bij *BRCA1*-mutatiedraagsters middels de combinatie van MRI met mammografie geeft een geschatte verlaging van de borstkankermortaliteit van 22%.¹³ Hierbij ondergaat meer dan 25% van de vrouwen wel een keer een diagnostische punctie voor een goedaardige aandoening.¹³ De stralingsbelasting van screeningsmammografie geeft geen toename van het risico op borstkanker bij *BRCA*-mutatiedraagsters.¹⁴ Screening op ovariumcarcinoom bij *BRCA*- en *MMR*-genmutatiedraagsters is, met gebruik van de huidige protocollen (jaarlijks gynaecologisch onderzoek, trans-

Tabel 2. Redenen om patiënt door te verwijzen naar klinisch geneticus bij aanwijzingen voor here-ditair non-polyposis coloncarcinoom (HNPCC)/lynchsyndroom in de familie.^{2,6}

- colon- of endometriumcarcinoom jonger dan 50 jaar
- colonadenoom met hooggradige dysplasie jonger dan 40 jaar
- drie of meer (eerste- of tweedegraads)verwanten* met een lynchsyndroomgeassocieerde tumor, allen jonger dan 70 jaar
- twee eerstegraadsverwanten met een lynchsyndroomgeassocieerde tumor, bij minstens 1 verwant onder de 50 jaar
- verscheidene lynchsyndroomgeassocieerde tumoren bij 1 individu, onafhankelijk van de leeftijd
- colon- of endometriumcarcinoom jonger dan 60 jaar, met mucineuze/zegelring-celdifferentiatie, tumorinfiltrerende lymfocyten, microsatellietinstabiliteitgeassocieerde histologische veranderingen

*=eerstegraadsfamilielid: ouders, kinderen, broers en zussen van de patiënt; tweedegraadsfamilielid: grootouders, kinderen van broers en zussen, ooms en tantes van de patiënt.

vaginale echografie en bepaling van de serumtumor-marker CA125), weinig zinvol gebleken.^{6,7,15,16} Mogelijk leidt screening op endometriumcarcinoom bij *MMR*-genmutatiedraagsters met behulp van jaarlijkse transvaginale echografie en endometriumbiopsie tot vroegere detectie van endometriumcarcinoom.^{6,17,18} Een overlevingsvoordeel hiervan is evenwel niet aangetoond, waarschijnlijk omdat endometriumcarcinoom doorgaans al in een vroeg stadium klachten geeft en dan behandeld kan worden.¹⁹ In *Tabel 5*, pagina 242 staan de richtlijnen voor screening op endometriumcarcinoom bij HNPCC en screening op mamma- en ovariumcarcinoom bij *BRCA*-mutatiedraagsters samengevat. Als vuistregel volgens het ASCO/SSO-literatuuroverzicht geldt dat screening 10 jaar eerder zou moeten beginnen dan de leeftijd van het jongst aangedane familielid.¹⁹ In de Nederlandse richtlijn wordt screening op borstkanker bij *BRCA*-mutatiedraagsters aanbevolen vanaf 25 jaar en op endometriumcarcinoom bij HNPCC-familieleden vanaf 30-35 jaar.^{6,7} Screening op ovariumcarcinoom start in principe vanaf 35 jaar, maar dit is momenteel onderwerp van discussie vanwege het geringe rendement (circa 15-25% van de ovariumcarcinomen wordt in een vroeg stadium (I of II) gediagnosticeerd).⁷

Chemopreventie

Het gebruik van tamoxifen gedurende 5 jaar gaf een risicoreductie van ongeveer 50% op het ontstaan van een invasief mammacarcinoom bij vrouwen met een hoog risico op mammacarcinoom in vergelijking met placebo.²⁰ Daarentegen nam het risico op tromboembolische complicaties, beroerte, endometrium-

carcinoom en cataract toe met tamoxifen.²⁰ De overleving was hetzelfde in beide groepen.²⁰ In een subgroepanalyse werd geen baat van tamoxifen gevonden bij *BRCA1*-mutatiedraagsters (risicoratio 1,67; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,32-10,70), maar zou er wel een gunstig effect kunnen zijn voor *BRCA2*-mutatiedraagsters (risicoratio 0,38; 95%-BI 0,06-1,56).²¹ Vooral nog is het chemopreventieve effect van tamoxifen voor *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters onduidelijk en is verder onderzoek gewenst. Het gebruik van orale anticonceptiva gedurende minstens 3 jaar reduceert het risico op ovariumcarcinoom bij *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters met circa 50%.²¹ Het verdubbelt echter het jaarlijkse absolute risico op mammacarcinoom bij *BRCA2*-mutatiedraagsters, terwijl dit risico met 30% toeneemt bij *BRCA1*-mutatiedraagsters.²²

Voordelen en risico's van preventieve chirurgie

Profylactische bilaterale mastectomie (PBM) bij *BRCA*-mutatiedraagsters vermindert het risico op mammacarcinoom met minstens 90%.²³ Het levenslange restrisico ligt daarmee tussen 1 en 7%. Nieuwe reconstructieve technieken verzachten de cosmetische schade, maar voor veel vrouwen heeft het een groot effect op het zelfbeeld en de seksualiteit.²² Profylactische bilaterale salpingo-oöforectomie (PBSO) geeft een risicoreductie op een *BRCA*-geassocieerde gynaecologische maligniteit van 80-96% en een reductie van het risico op mammacarcinoom van ongeveer 50%.²² Het risico op mammacarcinoom wordt sterker gereduceerd naarmate de PBSO op jongere leeftijd uitgevoerd wordt en geldt met name de eerste 15 jaar na de PBSO.²⁴ Het restrisico op een

Tabel 3. Met *BCRA1*- en *BCRA2*-mutatie geassocieerde tumoren.⁸⁻¹²

***BCRA1*-mutatiegeassocieerde tumoren**
 mammacarcinoom
 tubacarcinoom
 ovariumcarcinoom
 prostaatcarcinoom
 pancreascarcinoom
 mogelijk colon-, cervix- en endometriumcarcinoom

***BCRA2*-mutatiegeassocieerde tumoren**
 mammacarcinoom
 tubacarcinoom
 ovariumcarcinoom
 pancreascarcinoom
 prostaatcarcinoom
 gastro-intestinale carcinomen
 melanomen

gynaecologische maligniteit na PBSO is 0,2% per jaar, en wordt vooral gevormd door het risico op coeloomcarcinoom.²² Er zijn aanwijzingen dat PBSO de (kankerspecifieke) overleving bij *BRCA*-mutatiedraagsters verbetert.²⁵

De gemiddelde leeftijd waarop HNPCC-geassocieerd endometriumcarcinoom optreedt, ligt tussen 40 en 50 jaar, maar het kan al voor het vijfendertigste levensjaar optreden.¹⁹ Hoewel het risico op een gynaecologische maligniteit sterk gereduceerd wordt met preventieve hysterectomie met of zonder PBSO, geeft dit waarschijnlijk geen overlevingswinst.^{2,26} Derhalve is screening of goede voorlichting over vroege symptomen van endometriumcarcinoom een alternatief.⁶ De rol van preventieve colorectale chirurgie bij HNPCC valt buiten het bestek van dit stuk.

Afhankelijk van de leeftijd waarop de PBSO ondergaan wordt, kan dit leiden tot een vroegtijdige overgang, wat de kans op osteoporose verhoogt en mogelijk het risico op hart- en vaatziekten. Daarnaast rapporteert 40% seksualiteitgerelateerde klachten en vermindert het de kwaliteit van leven.²

Optimaal moment voor preventieve chirurgie

Het optimale moment voor preventieve chirurgie hangt af van een aantal factoren: a) het 10-jaarsrisico op kanker behorend bij de leeftijd van de patiënte (PBSO, PBM, hysterectomie); b) de verhouding van de toename van het risico op hart- en vaatziekten en osteoporose door vervroegde overgang ten

Tabel 4. Met lynchsyndroom geassocieerde tumoren.⁶

colon- en rectumcarcinoom
 endometriumcarcinoom
 maagcarcinoom
 dunnedarmcarcinoom
 ovariumcarcinoom
 ureter- of nierbekkencarcinoom
 hersentumor
 talgklieradenoom
 kerato-acanthoom
 [talgklieradenoom]

opzichte van de toename van het risico op kanker door uitstellen van preventieve chirurgie (bij PBSO); c) (on)vervulde kinderwens (van belang voor PBSO, hysterectomie); d) de impact van vervroegde overgang op de kwaliteit van leven (PBSO); e) de impact op de seksualiteit (PBSO, PBM); f) de invloed op het zelfbeeld (PBM); g) risico's van de preventieve chirurgie (PBSO, PBM, hysterectomie).^{19,22}

Het 10-jaarsrisico op mamma- en ovariumcarcinoom is op alle leeftijden voor een *BRCA1*-mutatiedraagster groter dan voor een *BRCA2*-mutatiedraagster.^{22,27} Het risico op mammacarcinoom speelt voor beiden vanaf jongere leeftijd dan het risico op ovariumcarcinoom.²⁷ De enige bewezen manieren om het risico op borstkanker te reduceren zijn PBM, PBSO en zwangerschappen.^{19,28} Iedere voldragen zwangerschap reduceert het risico op mammacarcinoom met 14% voor zowel *BRCA1*- als *BRCA2*-mutatiedraagsters.²⁸ Zwangerschap verhoogt het risico op ovariumcarcinoom niet bij *BRCA1*-mutatiedraagsters, maar bij *BRCA2*-mutatiedraagsters is hiernaar verder onderzoek nodig.²⁹ PBSO is pas een optie als het gezin voltooid is.³⁰ Voor *BRCA1*-mutatiedraagsters kan men deze optie aanbieden vanaf 35-40 jaar, voor *BRCA2*-mutatiedraagsters vanaf 40-45 jaar.³⁰ De vervroegde menopauzale klachten kan men bestrijden met oestrogensubstitutie gedurende een beperkte periode, hoewel dit bij een vrouw die geen PBM heeft ondergaan in theorie het risico op mammacarcinoom verder verhoogt.^{19,22} In Nederland loopt momenteel de 'High-risk women and hormonal substitution exposure' (HIRISE)-studie om deze

Tabel 5. Richtlijnen voor screening op endometriumcarcinoom bij hereditair non-polyposis coloncarcinoom (HNPCC) en screening op mamma- en ovariumcarcinoom bij BRCA-mutatiedraagsters.

Maatregel	Interval	Hoe zinvol?
<i>screening op mammacarcinoom</i> borstzelfonderzoek palpatie mammae door arts röntgenmammografie MRI	maandelijks iedere 6 maanden vanaf 25 jaar jaarlijks vanaf 30 jaar jaarlijks vanaf 25 jaar	controversieel [#] 0-8% van diagnoses* ~30% interval carcinomen* <10% interval carcinomen*
<i>screening op gynaecologische maligniteiten</i> transvaginale echografie [†] CA125-bepaling ^{†‡} endometriumbiopsie [†]	jaarlijks vanaf 30-35 jaar jaarlijks vanaf 35 jaar jaarlijks vanaf 30-35 jaar	geen overlevingswinst geen overlevingswinst geen overlevingswinst

[#]=zie ook Guillem et al.¹⁹; ^{*}=0-8% van de borstkankerdiagnoses werd uitsluitend middels palpatie gevonden, en waren gemist met beeldvorming²¹; röntgenmammografie miste circa 30% van de mammacarcinomen, waarschijnlijk door dens mammaklierweefsel en grotere kans op snel prolifererende tumoren²²; MRI miste 12% van de mammacarcinomen, die wel met röntgenmammografie waren gevonden²²; [†]=transvaginale echografie en CA125-bepaling worden in de CBO-richtlijn voor erfelijke darmkanker niet meer aanbevolen voor screening op ovariumcarcinoom⁶, in de CBO-richtlijn voor familiair mamma/ovariumcarcinoom echter nog wel voor vrouwen vanaf 35 jaar⁴; [‡]=alleen voor ovariumcarcinoomscreening; [†]=alleen voor endometriumcarcinoomscreening.

kwestie beter in kaart te brengen.³¹ Preventieve chirurgie in geval van lynchsyndroom geeft geen overlevingsvoordeel.¹⁹ Mocht men hiertoe toch besluiten dan geldt voor het optimale moment volgens het ASCO/SSO-literatuuroverzicht een leeftijd die 5-10 jaar lager is dan de leeftijd waarop het jongste familielid een gynaecologische maligniteit kreeg, waarbij uiteraard het gezin voltooid dient te zijn.¹⁹

Conclusie

Preventieve chirurgie in de vorm van PBM en PBSO dient besproken te worden met BRCA1- en BRCA2-mutatiedraagsters, omdat dit het risico op mamma- en ovariumcarcinoom vermindert, en daarmee waarschijnlijk een (bescheiden) overlevingsvoordeel geeft. Besluitvorming, beleid en follow-up dienen bij voorkeur in multidisciplinair verband plaats te vinden, waarbij in ieder geval een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren betrokken is. PBM kan overwogen worden vanaf 25 jaar, PBSO vanaf 35-40 jaar.

Bij het lynchsyndroom dient hysterectomie met of zonder medeneming van beide adnexa te worden besproken. Dit geldt in het bijzonder in geval van een electieve laparotomie voor een andere indicatie bij een bewezen MMR-mutatiedraagster met een voltooid gezin.

Dit artikel is eerder verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie 2008; 121:190-3 en is met toestemming van de uitgever DCHG Partner in medische communicatie overgenomen.

Referenties

1. Nederlandse Kankerregistratie. Te raadplegen op: www.ikcnet.nl (bekeken op 15 juli 2009).
2. Kehoe SM, Kauff ND. Screening and prevention of hereditary gynecologic cancers. *Semin Oncol* 2007;34:406-10.
3. Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ. Gynecologic cancers: section 4: ovarian cancer, peritoneal carcinoma, and fallopian tube carcinoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2005. p. 1364-1397.
4. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Vereniging Klinische Genetica Nederland. *Familiair mamma/ovariumcarcinoom. Landelijke richtlijn versie 1.0. Datum goedkeuring 1-11-2005*. Te raadplegen op: www.oncoline.nl (bekeken op 20 april 2008).
5. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004;9:13-24.
6. Vereniging Klinische Genetica Nederland. *Erfelijke darmkanker. Landelijke richtlijn versie 1.0. Datum goedkeuring 9-1-2008*. Te raadplegen op: www.oncoline.nl (bekeken op 6 april 2008).

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij iedere patiënt met een maligniteit dient een goede familieanamnese afgenomen te worden.
2. Besluitvorming, beleid en follow-up bij vrouwen met een erfelijke aanleg voor gynaecologische tumoren en/of borstkanker dienen bij voorkeur in multidisciplinair verband plaats te vinden, waarbij in ieder geval een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren betrokken is.
3. Preventieve chirurgie in de vorm van PBM en PBSO dient besproken te worden met *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters, omdat dit het risico op mamma- en ovariumcarcinoom vermindert, en daarmee waarschijnlijk een (bescheiden) overlevingsvoordeel geeft.
4. Bij het lynchsyndroom dient hysterectomie met of zonder medeneming van beide adnexa te worden besproken. Dit geldt in het bijzonder in geval van een electieve laparotomie voor een andere indicatie bij een bewezen *MMR*-mutatiedraagster met een voltooid gezin.

7. NABON. Mammacarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen. Versie 1.1. Datum goedkeuring 01-09-2008. Te raadplegen op: www.oncoline.nl (bekeken op 16 juli 2009).

8. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-6.

9. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.

10. Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42:711-9.

11. Lubinski J, Phelan CM, Ghadirian P, Lynch HT, Garber J, Weber B, et al. Cancer variation associated with the position of the mutation in the *BRCA2* gene. *Fam Cancer* 2004;3:1-10.

12. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-42.

13. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, Halpern EF, Ryan PD, Weinstein MC, et al. Breast cancer screening in *BRCA1* mutation carriers: effectiveness of MR imaging--Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology* 2008;246:763-71.

14. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7:402-6.

15. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, Van Beurden M, De Hullu JA, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in *BRCA1/2* mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-42.

16. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology

and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005;23:5588-96.

17. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, Van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74-80.

18. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821-4.

19. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006;24:4642-60.

20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.

21. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.

22. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.

23. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.

24. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491-6.

25. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:223-9.
26. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-9.
27. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006;24:863-71.
28. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
29. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
30. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Vereniging Klinische Genetica Nederland. *Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom. Landelijke richtlijn versie 1.0. Datum goedkeuring 1-11-2005.*

Te raadplegen op: www.oncoline.nl (bekeken op 23 april 2008).

31. Ansink AC, Burger CW, Buis C. High-risk women and hormonal substitution exposure (HIRISE)-studie (NTR637). Datum upload 22-3-2006. Te raadplegen op: www.trialregister.nl (bekeken op 23 april 2008).

Ontvangen 12 juni 2009, geaccepteerd 11 augustus 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. S.C. Linn, internist-oncoloog

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
Divisie Medisch Oncologische Disciplines
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
E-mailadres: s.linn@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.