

University of Groningen

Cancer risk variation in BRCA1/2 mutation families

Vos, Jantje Rebecca

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vos, J. R. (2016). *Cancer risk variation in BRCA1/2 mutation families*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

Nederlandse samenvatting

Introductie

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende kanker onder vrouwen. De kans dat een vrouw in haar leven borstkanker ontwikkelt (het zogenoemde lifetime-risico) is in Nederland circa 12%. Het lifetime-risico op eierstokkanker is veel lager en bedraagt circa 1,2%. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 14.000 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker en 1.300 vrouwen met eierstokkanker. Ongeveer 5-10% van deze tumoren wordt veroorzaakt door een mutatie in de borstkankergenen *BRCA1* en *BRCA2*. *BRCA1/2*-mutatiedraagsters hebben een sterk verhoogd borst- en eierstokkankerrisico en ontwikkelen kanker veelal op jongere leeftijd in vergelijking met vrouwen in de algemene bevolking. Omdat bewezen mutatiedraagsters een sterk verhoogd borstkankerrisico hebben, kunnen ze kiezen voor intensieve borstcontroles om de ziekte zo vroeg mogelijk op te sporen, of voor preventieve borstamputatie (mastectomie) om de kanker te voorkomen. Voor eierstokkanker bestaat geen effectieve screening om de ziekte vroegtijdig op te sporen, en de ziekte is vaak al in een gevorderd stadium op het moment dat deze wordt ontdekt. Daarom wordt *BRCA1/2*-mutatiedraagster geadviseerd om tijdig een preventieve verwijdering van de eierstokken en eileiders (bilaterale salpingo-ovariëctomie) te laten verrichten, op een leeftijd vóórdat het risico begint te stijgen.

Op basis van een belaste persoonlijke voorgeschiedenis en familiegeschiedenis van met name borst- en eierstokkanker kunnen mensen verwezen worden naar een polikliniek Familiaire Tumoren voor genetische counseling en mogelijk DNA-onderzoek. Momenteel worden bij de counseling van *BRCA1/2*-mutatiedraagsters populatie-gemiddelde risicoschattingen voor borst- en eierstokkanker gebruikt, waarbij deze vrouwen voor ingrijpende keuzes staan ten aanzien van periodieke controles en preventieve operaties. Daarnaast variëren de (leeftijdsspecifieke) schattingen van deze risico's in de literatuur behoorlijk, wat verwarrend is voor de klinische praktijk. Een preciezere voorspelling van het kankerrisico op een bepaalde leeftijd kan daarom bijdragen aan een betere counseling en persoonlijkere afstemming van het advies over keuze en timing van de ingrijpende preventieve operaties.

Het doel van dit proefschrift was de nauwkeurigheid van de risicoschattingen op borstkanker en eierstokkanker in *BRCA1/2*-mutatiefamilies te verbeteren. Om dit doel te bereiken is onderzoek uitgevoerd om de redenen van de risicovariatie te begrijpen en bekende risicofactoren, met name familiespecifieke factoren, nader te onderzoeken. Populatie-gemiddelde risico's en relatieve risico's op borst- en eierstokkanker werden onderzocht in vrouwen met en vrouwen zonder een *BRCA1/2* mutatie, afkomstig uit bekende *BRCA1/2*-mutatiefamilies. Daarnaast is het belang van borstkankerscreening in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters ouder dan 60 jaar geëvalueerd.

Borst- en eierstokkankerrisico's in niet-draagsters afkomstig uit BRCA1/2-mutatiefamilies

Over het algemeen wordt ervan uitgegaan dat vrouwen die geen draagster zijn van de *BRCA1/2* mutatie die in hun familie is vastgesteld, de zogenaamde bewezen niet-draagsters, geen verhoogd risico hebben op borst- en eierstokkanker in vergelijking met vrouwen in de algemene bevolking. Dit staat momenteel ter discussie, want enkele onderzoeken laten zien dat er mogelijk toch nog een licht verhoogd borstkankerrisico overblijft voor deze bewezen niet-draagsters. Voor het risico op eierstokkanker in niet-draagsters uit deze families bleken helemaal geen schattingen bekend.

Het borst- en eierstokkankerrisico van bewezen niet-dragers in *BRCA1/2*-mutatiefamilies is onderzocht in een cohort dat bekend is bij de polikliniek Familiare Tumoren in het UMCG (**hoofdstuk 2**). De resultaten toonden aan dat het lifetime-risico op borstkanker anderhalf maal verhoogd is in niet-draagsters in vergelijking met de algemene populatie (SIR 1.5, 95% BI 0.9-2.3). Voor eierstokkanker kon er geen risicoverhoging worden aangetoond, maar het aantal tumoren was klein en de schattingen dus niet heel betrouwbaar. De verhoging van het borstkankerrisico was meer uitgesproken in niet-dragers uit *BRCA1* mutatie families (SIR 2.0, 95% BI 1.1-3.3), vooral bij vrouwen tussen 40-49 jaar (SIR 4.5, 95% BI 1.8-9.2). Op het eerste gezicht kan de sterkere toename van het risico in deze leeftijdsgroep worden beschouwd als een vertekening in deze risicoschatting omdat families naar de polikliniek Familiare Tumoren verwezen worden op basis van een belaste familiegeschiedenis met kanker op jongere leeftijd en omdat vrouwen die kanker hebben zich misschien eerder laten testen dan hun verwanten die zelf geen kanker hebben. Maar de risicoverhoging was ook aanwezig wanneer er voor deze vertekening of bias werd gecorrigeerd door middel van inclusie van een deel van de niet-geteste eerstegraads vrouwelijke verwanten.

Dit onderzoek liet zien dat bewezen niet-draagsters in *BRCA1/2*-mutatiefamilies toch een licht verhoogd risico op borstkanker hebben ten opzicht van de algemene bevolking. Wanneer andere onderzoeken dit bevestigen, zou het screeningsbeleid voor deze groep mogelijk aangepast kunnen worden. Er zou overwogen kunnen worden om niet-draagsters in *BRCA1/2*-mutatiefamilies extra controles te bieden, bijv. een jaarlijks mammogram in de leeftijd van 40 tot 49 jaar, voorafgaand aan het landelijke bevolkingsonderzoek op borstkanker.

Regionale verschillen in het borstkankerrisico van BRCA1/2-mutatiedraagsters in Nederland

In een vorige studie die ook in het UMCG is uitgevoerd, werden relatief hoge borstkankerrisico's waargenomen voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters die bekend zijn bij de polikliniek Familiare Tumoren in Noord-Nederland, in vergelijking met risicoschattingen op basis van een cohort van mutatiedraagsters in de rest van Nederland (Geo-Hebon cohort). Vooral het risico op borstkanker in *BRCA2*-mutatiedraagsters was hoog: een lifetime-risico tot leeftijd 70 van 88%, vergeleken met 27% in het Geo-Hebon cohort. Omdat beide onderzoeken niet identiek zijn uitgevoerd, is het echter moeilijk om een directe vergelijking van deze risico's te maken.

Om te onderzoeken of *BRCA1/2*-mutatiedraagsters in Noord-Nederland werkelijk een hoger borstkankerrisico hebben in vergelijking met mutatiedraagsters uit de rest van Nederland en om vertekening door verschillen in de gebruikte methodologie uit te sluiten, zijn beide Nederlandse cohorten op een identieke manier geanalyseerd en vervolgens vergeleken (**hoofdstuk 3**). *BRCA1*-mutatiedraagsters uit de rest van Nederland hadden een licht verhoogd borstkankerrisico tot de leeftijd van 75 (HR = 1.52, 95% BI 1.23-1.85) in vergelijking met die uit Noord-Nederland. Dit gold ook voor de *BRCA2*-mutatiedraagsters tot de leeftijd van 60 (HR = 1.56, 95 % BI 1.04-2.17). *BRCA2*-mutatiedraagsters in Noord-Nederland hadden vanaf de leeftijd van 60 jaar een sterker verhoogd risico in vergelijking met draagsters in de rest van Nederland (HR = 3.99, 95% BI 1.11-14.4). Toen we zochten naar een verklaring werden duidelijke verschillen gevonden in het mutatiespectrum van mutatiedraagster tussen beide gebieden, met name voor *BRCA2* mutaties, maar deze bleken slechts een klein deel van de waargenomen regionale verschillen in het borstkankerrisico te kunnen verklaren.

Er bestaan verschillen in het borstkankerrisico van mutatiedraagsters in Nederland, maar deze verschillen zijn minder groot dan verwacht. Nader onderzoek naar de achtergrond van de risicoverschillen in mutatiedraagsters boven de 60 jaar is nodig om te bepalen welke van deze vrouwen misschien meer baat hebben bij extra borstcontroles buiten het bevolkingsonderzoek. Het is ook belangrijk om te onderzoeken wat de oorzaak is van het risicoverschil door bijvoorbeeld te kijken naar leefstijl, BMI en reproductieve factoren, omdat dit kan mogelijk handvaten bieden voor de counseling en advisering ten aanzien van primaire preventie.

Verschillen in toegepaste methodologie verklaren veel van de variatie in de risicoschattingen van borstkanker

De schattingen van het lifetime-risico op borstkanker in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters variëren wereldwijd van 27% tot 88%. Het vergelijkend onderzoek van het borstkankerrisico van *BRCA1/2*-mutatiedraagsters in Noord-Nederland en de rest van Nederland liet minder grote verschillen zien dan wat kan worden verwacht op basis van de afzonderlijke risicoschatting in beide studie cohorten (hoofdstuk 3). Deze observatie maakte duidelijk dat verschillen in toegepaste methodologie tussen de studies de geschatte borstkankerrisico's beïnvloeden.

Om deze reden werden de effecten van de toegepaste methodologie voor risicoschatting en van de methode voor bias-correctie op de uiteindelijk geschatte borstkankerrisico's bij leeftijd 70 expliciet bepaald. Dit werd gedaan door alle bruikbare methoden achtereenvolgens toe te passen op één groot cohort *BRCA1/2*-mutatiedraagsters dat bekend is in het UMCG. (**hoofdstuk 4**). De verschillende methodieken bestonden uit Kaplan-Meier analyses met en zonder 'bootstrapping' op familieniveau, frailty modelling en modified segregation analyses. Deze analyses werden gecombineerd met verschillende vormen van bias-correctie, zoals exclusie van index cases, inclusie van een deel van de niet-geteste eerstegraads vrouwelijke verwanten of conditionering van de likelihood functie op fenotype en genotype. In totaal werden negentien verschillende methodes toegepast en de variatie van de geschatte borstkankerrisico met deze methodieken liep uiteen van 35% tot 83% voor *BRCA1* en 41% tot 86% voor *BRCA2*-mutatiedraagsters. Dit betekent dat een groot deel

van de variatie in de gepubliceerde risicoschattingen kan worden verklaard door de verschillen in toegepaste methodiek en niet zozeer – zoals vaak wordt beargumenteerd – door verschillen in studiepopulaties.

Alle methodieken werden ook toegepast op 50 datasets die gesimuleerd waren op basis van de klinische data. Uit de resultaten bleek dat de Kaplan-Meier analyse met bias-correctie door inclusie van een deel van de niet-geteste eerstegraads vrouwelijke verwanten de meest geschikte en toegankelijke methode was voor risicoschatting in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters die verwezen worden naar een polikliniek Familiare Tumoren. De modified segregation analyse met conditionering van de likelihood functie op het genotype van de index case en alle fenotypes in de familie resulteerde in risicoschattingen die meer geschikt zijn voor een niet geselecteerd cohort van *BRCA1/2* dragers in de algemene bevolking.

Tegenstrijdig trends in eierstokkankerrisico's

Zowel in de algemene bevolking als in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters komt borstkanker vaker voor in recentere geboortecohorten. Dit geboortecohorteffect hangt waarschijnlijk samen met veranderingen in levensstijl en gedrag, onder andere wat betreft hormonale en reproductieve factoren die ook in de algemene populatie van invloed zijn op het borstkankerrisico. Of voor het risico op eierstokkanker een geboortecohorteffect bestaat is niet duidelijk. Resultaten van eerdere studies naar een effect van geboortecohort op het eierstokkankerrisico bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters duiden op een toename, maar de resultaten zijn inconsistent. Een mogelijke risicotoename bij mutatiedraagsters is tegenstrijdig met de dalende trend van het risico op eierstokkanker bij vrouwen in de algemene bevolking.

In een cohort van *BRCA1/2*-mutatiedraagsters en in de algemene bevolking onderzochten we of er een geboortecohorteffect bestaat voor eierstokkanker (**hoofdstuk 5**). Onze resultaten toonden aan dat het eierstokkankerrisico in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters sterker verhoogd is in recentere geboortecohorten, ook wanneer er voor bias wordt gecorrigeerd door middel van inclusie van een deel van de niet-geteste eerstegraads vrouwelijke verwanten. In de algemene bevolking bleek juist dat het risico op eierstokkanker afneemt in recentere cohorten. De gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) voor eierstokkanker voor *BRCA1*-mutatiedraagsters van 20 tot 55 jaar was 1.7 maal hoger voor vrouwen die geboren waren tussen 1935-1953, en 2.7 maal hoger voor wie geboren waren na 1953, ten opzichte van mutatiedraagsters geboren voor 1935. Voor *BRCA2*-mutatiedraagsters was dit respectievelijk 1.6 maal en 2.4 maal hoger.

BRCA1/2-mutatiedraagsters die meer recent zijn geboren, met name vrouwen met een *BRCA1* mutatie, hebben dus een extra verhoogd eierstokkankerrisico, terwijl in de algemene populatie vrouwen die meer recent zijn geboren juist een lager risico op eierstokkanker hebben dan vrouwen die eerder zijn geboren. De reden hiervoor is nog niet duidelijk. Om een meer persoonsgebonden risicoschatting te kunnen ontwikkelen is het van belang de onderliggende oorzaak van deze tegenstrijdige trends in het eierstokkankerrisico te onderzoeken. Een mogelijk verklaring die in dit kader onderzocht kan worden is een eventueel verschil in het gebruik van orale anticonceptie. Mutatiedraagsters zijn immers vaker terughoudend in het gebruik van

hormonen en orale anticonceptiva, in verband met het gerapporteerde verhoogde borstkankerrisico. Of dat in dit cohort van *BRCA1/2*-mutatiedraagsters het geval was kon niet worden onderzocht.

Het effect van de overervingslijn van de BRCA1/2 mutatie op het borstkankerrisico

Draagsters van een *BRCA1/2* mutatie hebben een sterk verhoogd risico op borst- en eierstokkanker. Zoals bekend is het kankerrisico nog hoger als deze vormen van kanker voorkomen in de familieanamnese. Op basis van eerdere onderzoeksresultaten is daarnaast gesuggereerd dat het risico op borstkanker samenhangt met de overervingslijn van de *BRCA1/2* mutatie (afkomstig van vader of van moeder). Maar dit geschatte effect kan ook vertekend zijn door bias die samenhangt met de verwijscriteria op basis waarvan vrouwen en hun familieleden worden verwezen naar de polikliniek Familiare Tumoren.

In het landelijke Hebon cohort van *BRCA1/2*-mutatiedraagsters is onderzocht of het borstkankerrisico van mutatiedraagsters samenhangt met de overervingslijn van de *BRCA1/2* mutatie en of een dergelijk effect onafhankelijk is van de persoonlijke voorgeschiedenis en familiale belasting van kanker (**hoofdstuk 6**). Uit de resultaten bleek dat de aantoonbaarheid van een effect van de overervingslijn afhangt van de manier waarop men corrigeert voor mogelijke verwijzingsbias van families en familieleden naar de kliniek. Wanneer er niet gecorrigeerd werd voor een dergelijke bias dan was de overerving van de mutatie van vader geassocieerd met een verhoging van het borstkankerrisico (*BRCA1* HR = 1.54, 95%BI 1.19-2.00 en *BRCA2* HR=1.40, 95%BI 0.96-2.06). Of er wel of niet gecorrigeerd werd voor de verschillende mate van familiale belasting had geen invloed op dit risicoverhogend effect. Maar wanneer rekening werd gehouden met de persoonlijke voorgeschiedenis van kanker voordat de vrouwen verwezen werd naar de genetica en voor ze DNA-onderzoek onderging, dan was er geen effect meer van de overervingslijn (*BRCA1* 0.66 [95%BI 0.25-1.71] en *BRCA2* 1.14 [95%BI 0.42-3.15]). Mogelijk heeft deze laatste bron van genetische testing bias – eigen kanker in de voorgeschiedenis – ook de verhoging van het borstkankerrisico veroorzaakt die in eerdere onderzoeken was waargenomen bij overerving van de mutatie van vader.

Op dit moment is er geen bewijs dat overerving van de mutatie van vader het borstkankerrisico verder verhoogt. Het is belangrijk dat in vervolgonderzoek met een groter, prospectief cohort de impact van de verschillende redenen voor verwijzing naar de kliniek, dat wil zeggen de persoonlijke voorgeschiedenis én familiegeschiedenis, in één analyse wordt onderzocht.

Borstkanker screening in BRCA1/2-mutatiedraagsters ouder dan 60 jaar

In Nederland krijgen vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatiedraagsters intensieve borstcontroles aangeboden van 25- tot 60-jarige leeftijd. Mutatiedraagsters boven de 60 jaar wordt geadviseerd om tot hun 75e deel te nemen aan het tweejaarlijkse landelijke bevolkingsonderzoek op borstkanker. In een beperkt aantal gevallen wordt tussen leeftijd 60 en 75 jaar jaarlijks een mammogram gemaakt in het ziekenhuis.

Het belang en de effectiviteit van borstkankerscreening in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters van 60 jaar en ouder werd onderzocht in een cohort van

mutatiedraagsters die gecounseld waren op de polikliniek Familiaire Tumoren in Rotterdam of Groningen en in het landelijke Hebon cohort (**hoofdstuk 7**). Meer dan 70% van de mutatiedraagsters heeft op 60-jarige leeftijd nog één of beide borsten, en heeft daarom nog steeds een kans om (opnieuw) borstkanker te ontwikkelen. Meer dan de helft van de tumoren die gedetecteerd werden bij vrouwen die elke 2 jaar een mammogram kregen, hadden een ongunstige stadiëring (dat wil zeggen een tumor van meer dan 2 cm., positieve lymfeklieren of metastasen op afstand). Het percentage van tumoren met een ongunstige stadiëring was twee maal zo hoog onder tumoren die middels een tweejaarlijkse mammogram werden gedetecteerd vergeleken met tumoren die middels een jaarlijks mammogram werden gedetecteerd. Jaarlijkse mammografie na het 60e jaar kan van belang zijn voor *BRCA1/2* mutatiedraagster om de kanker eerder te ontdekken.

Toekomstperspectieven

Variatie in risicoschattingen wordt veroorzaakt door een combinatie van verschillen in de toegepaste methodiek en verschillen in populatiefactoren. Onderzoek in dit proefschrift laat zien dat het begrijpen van deze variatie belangrijk is voor zowel de vergelijking en interpretatie van gepubliceerde risicoschattingen als voor de ontwikkeling van meer specifieke risicoschattingen van borst- en eierstokkanker voor subgroepen.

In dit proefschrift zijn verscheidene populatiefactoren onderzocht die reeds beschikbaar zijn in de kliniek: *BRCA1/2*-mutatiespectrum, familiegeschiedenis van borst- en eierstokkanker en geboortecohort. Deze kunnen bijdragen aan het uiteindelijk vervangen van de populatie-gemiddelde risicoschattingen voor *BRCA1/2* mutatie draagsters naar meer persoonsgebonden of subgroep-specifieke risicoschattingen van borst- en eierstokkanker. Deze verfijnde risicoschattingen kunnen de onzekerheid omtrent risico's verkleinen en bijdragen aan meer individuele en leeftijdsspecifieke risicocounseling en advisering over de timing van en de passende strategie voor kankerpreventie. Daarnaast kan deze verfijning van de risicoschattingen bijdragen aan de aanpak van de waarschijnlijk groeiende heterogeniteit tussen de *BRCA1/2*-families door veranderende verwijscriteria en de introductie van DNA-diagnostiek van tumoren. In de afgelopen jaren zijn de verwijscriteria voor genetische counseling en DNA-diagnostiek uitgebreid (diagnoseleeftijd, mate van familiale belasting, triple negatieve borstkanker). Het meest ingrijpend in dat kader is de meest recente verandering dat alle vrouwen met eierstokkanker nu een indicatie hebben om doorverwezen te worden voor klinisch genetische counseling en DNA-diagnostiek. Door al deze veranderingen zal de mate van de familiale belasting van de families die verwezen worden en waar een *BRCA1/2* mutatie wordt aangetoond meer uiteenlopen. Daardoor zal het kankerrisico van de (onaangedane) familieleden waarschijnlijk meer variëren, en zijn verfijnde risicoschattingen nodig voor passende en persoonlijkere risicocounseling.

Een goede registratie van de families en hun mutaties, de gegevens betreffende screening en preventie en het vóórkomen van kanker is noodzakelijk om de verdere ontwikkeling van risicoschattingen op maat mogelijk te maken. Er zijn namelijk grote studiepopulaties nodig voor onderzoek naar het effect van minder penetrante

genen (zoals *CHEK2* en *PALB2*) en risico-modifiers (SNPs), omgevingsfactoren en de interactie tussen genetische en niet-genetische factoren. Daarnaast is een langdurige registratie en follow-up belangrijk voor een nauwkeurige risicoschatting, bij voorkeur ook voor vrouwen ouder dan 70 jaar.

Tot slot, voor de risicocounseling is het belangrijk dat naast nauwkeurige populatie-gemiddelde of subgroep-specifieke lifetime-risico's voor de counseling ook risicoschattingen beschikbaar komen van het risico op kanker in de komende 10 jaar en het rest-risico specifiek voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters in Nederland.

Dankwoord

Daar ligt die dan. Voor een willekeurige voorbijganger gewoon een boekje, een boekje zonder enige emotionele lading. Maar voor mij, mijn proefschrift. Een bundeling van ruim 3 jaar werk, en het resultaat van vele mooie tijden en fijne samenwerkingen, maar - in alle realiteit - zo nu dan ook lastigere fases. Met veel plezier kijk ik terug op mijn promotietijd en al terugdenkend kan ik de glimlach niet van mij gezicht krijgen. Veel mensen hebben bijgedragen aan deze geslaagde tijd en de totstandkoming van dit proefschrift, waarvoor veel dank! Een aantal mensen wil ik graag in het bijzonder bedanken.

Allereerst mijn promotoren en co-promotor: prof. dr. G.H. de Bock, prof. dr. M.J.E. Mourits en dr. J.C. Oosterwijk. Het is alweer bijna vijf jaar geleden dat onze samenwerking begon. Eerst is het kader van mijn masterproject dat later uitmondde in een promotietraject en dit proefschrift. Bedankt voor alle supervisie en de fijne samenwerking deze jaren. Jullie hebben me uitgedaagd een stap verder zetten - soms verder dan ik in eerste instantie comfortabel achtte -, maar mede hierdoor heb ik vele mooie kansen gehad en veel geleerd. Het was een plezier om jullie als mijn promotieteam te hebben, met ieder een eigen specialisme, invalshoek en persoonlijkheid.

Beste Truuske, bedankt voor de enorm fijne samenwerking. Van jouw analytische denken en gestructureerde en daadkrachtige manier van werken heb ik veel geleerd. Je enthousiasme voor het onderzoek en het 'willen weten' werkt aanstekelijk.

Beste Marian, bedankt voor je positieve en directe insteek en je enthousiasme. Je kritische en klinische blik waren erg waardevol en maakten de stukken en de gepresenteerde data vaak toegankelijker.

Beste Jan, bedankt voor je onmisbare betrokkenheid en enthousiasme, en alle kritische vragen die het werk naar een hoger niveau tilden. Ook van de presentatie besprekingen heb ik veel geleerd.

Mijn dank gaat uit naar de leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. N. Hoogerbrugge, prof. dr. K.G.M. Moons en prof. dr. R.H. Sijmons. Hartelijk dank voor jullie bereidheid om plaats te nemen in de beoordelingscommissie, en het manuscript van dit proefschrift te lezen en te beoordelen.

Alle co-auteurs wil ik graag hartelijk bedanken voor de fijne samenwerking en hun bijdrage aan één of meerdere hoofdstukken in dit proefschrift. Tevens wil ik Jackie Senior en Kate Mc Intyre bedanken voor het werk dat zij als editoren aan de manuscripten hebben verricht. Thea Mooij, Judith de Lange en Rosemarie Wijnands, bedankt voor al jullie werk binnen Hebon en de hulp omtrent de datalevering voor een aantal artikelen/manuscripten in dit proefschrift.

Ook de collega's van de afdeling Epidemiologie wil ik graag bedanken. Roelian en Aukje, bedankt voor alle onmisbare ondersteuning en de antwoorden op vele praktische

vragen. Van vele anderen heb ik tijdens mijn Bachelor, Master of PhD fase onderwijs gehad. In het bijzonder wil ik dr. Karin Vermeulen bedanken. Onder jouw supervisie maakte ik tijdens een leeronderzoek en later tijdens de wetenschappelijke stage kennis met epidemiologisch onderzoek. Mede hierdoor heb ik de overstap gemaakt naar de onderzoekmaster CPE, wat een zeer goede keuze is gebleken.

Dear colleagues of 'the 4th floor', thank you for the good times, nice conversations and chats at the department or during dinners, BBQ and drinks.

Nienke, Leo, Maryam, Renske and Ingrid, at some point we shared the office. Nienke, it is a while ago. At that time I was a master student; thank you for showing me the ropes. Maryam, we knew each other from the master but got to know each other better during our PhD years. Thank you for the chats, advice, and discussions. I really appreciate it! Leo, Ingrid and Renske, we were shared the office only for a limited amount of time. It was great to discuss 'koetjes en kalfjes' but also the whole PhD process.

Dear members of the unit cancer epidemiology, I really enjoyed and appreciated our meetings and discussions. It was great to have this environment and to learn from each other. Whether this was statistics, issues on breast cancer screenings, healthcare, Portuguese, making Vietnamese springrolls or something else. Many thanks!

Rositsa and Anh, I enjoyed our regular lunch breaks which was a moment to relax and to take my mind of work. Thanks!

Een hele grote dank gaat ook uit naar mijn familie en vrienden. Op de cursus- en congresbezoeken na, zal voor velen mijn werk en wat ik nu doe op een werkdag vaak weinig concreet zijn geweest. Desondanks kon ik bij jullie altijd mijn verhaal kwijt, en deelden jullie de vreugde van wanneer bijvoorbeeld een artikel geaccepteerd was voor publicatie. Daarom vind ik het ook ontzettend leuk dat hier nu iets tastbaars voor jullie ligt. Het resultaat van al dat werk waar jullie op afstand iets van meekregen en aan bijdroegen.

Pap en mam, het is alweer even geleden dat ik de studie Geneeskunde achter me liet en volledig koos voor het onderzoek. Op dat moment was het een beetje een verrassing, maar jullie hebben me altijd gesteund en daar ben ik enorm blij mee. Jullie wijze raad van tijd tot tijd is onmisbaar. Mijn grote zus en broers, wat ben ik trots op jullie. En wat 'kijk ik graag af' van jullie ervaring en wijsheid.

Mijn paranimfen, Esther en Marieke. Wat ben ik blij dat jullie mijn paranimfen zijn!

Esther, we kennen elkaar sinds de onderzoekmaster en al snel kwamen we tot de conclusie dat wij goed samen konden werken. Deze samenwerking is uitgegroeid tot een vriendschap. Je nuchtere raad op mijn geratel en de gezellige lunches en uitstapjes, dat waardeer ik zeer.

Marieke, ook zo heerlijk nuchter, en een doorzetter. We kennen elkaar sinds de studententijd en jij hebt van de zijlijn dus ook veel van mijn studie- en promotietraject

meegekregen. Onze vele bakjes koffie en etentjes waren altijd een moment om te ontspannen en weer op te laden.

Anje en Carla, wat ben ik blij met onze vriendschap. De ontbijtjes, bakjes koffie, de relax-avondjes, etentjes en uitstapjes waren absolute ontspanmomentjes. Alles kunnen bespreken, maar ook gewoon niets hoeven en lekker chillen.

Annet, jij begon één jaar eerder met je promotieonderzoek. Erg fijn om zo'n ervaringsexpert te hebben, en wat heb je het ook goed gedaan! Ik kijk met veel plezier terug op onze koffie/thee-momentjes aan het eind van de dag. Bedankt voor het lezen en corrigeren van mijn samenvatting.

Er is maar één passend slotwoord, gericht aan iedereen die wel of niet met naam is genoemd: bedankt!

About the author

Janet Vos was born on July 27th 1987 in Emmeloord (Noordoostpolder), the Netherlands. She graduated from secondary school at the Emelwerda College in Emmeloord in 2005. In September 2005 she started her study Technical Business Administration at the University of Twente and obtained the Propaedeutic degree. After that she continued her education at the University of Groningen where she started her study Medical Education in September 2006 and obtained her Bachelor's degree in 2009. Subsequently she conducted the Master's program research project on the topic of 'Social participation after lung transplantation' at the department of Epidemiology supervised by Dr. K.M. Vermeulen.

In September 2010 she started her Research Master studies Clinical and Psychosocial Epidemiology at the University of Groningen, and in 2012 she obtained her Master's degree *cum laude*. Her Master research project entitled 'Breast cancer in *BRCA1/2* mutation carriers: explaining differences in risk and age at diagnosis.' was supervised by Prof. Dr. G.H. de Bock (epidemiologist), Prof. Dr. M.J.E. Mourits (gynaecologist) and Dr. J.C. Oosterwijk (clinical geneticist) and was conducted at the department of Epidemiology, University Medical Center Groningen. She continued her research on risk estimations of breast and ovarian cancer in *BRCA1/2* families, since her PhD project proposal on this topic was awarded with funding from the Graduate School of Medical Sciences. Her PhD project started in September 2012 and was again supervised by Prof. Dr. G.H. de Bock, Prof. Dr. M.J.E. Mourits and Dr. J.C. Oosterwijk. The manuscript of this thesis was submitted to the reading committee in October 2015 and will be defended at March 14th, 2016

During her PhD project she finished her training to obtain the registration as Epidemiologist B by the Netherlands Epidemiological Society. In April 2015 she will start her post-doc research.

.....
Publications
.....

- 2015 Vos JR, Mourits MJE, Teixeira N, Jansen L, Oosterwijk JC, de Bock GH. Inverse birth cohort effects in ovarian cancer: increasing risk in *BRCA1/2* mutation carriers and decreasing risk in the general population. *Gynecologic Oncology* 2015, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.029
- Vos JR, Hsu L, Brohet RM, Mourits MJE, de Vries J, Malone KM, Oosterwijk JC, de Bock GH. Bias correction methods explain much of the variation in the breast cancer risks of *BRCA1/2* mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33:2553-2562.
- Teixeira N, Mourits MJE, Vos JR, van der Kolk DM, Jansen L, Oosterwijk JC, de Bock GH. The impact of a family history of cancer on the ovarian cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Maturitas* 2015;82:197-202.
- 2014 Vos JR, Teixeira N, van der Kolk DM, Mourits MJE, Rookus MA, van Leeuwen FE, Collée M, van Asperen CJ, Mensenkamp AR, Ausems M, van Os TAM, Meijers-Heijboer HEJ, Gómez-García EB, Vasen HF, Brohet RM, HEBON, van der Hout AH, Jansen L, Oosterwijk JC, de Bock GH. Variation in mutation spectrum partly explains regional differences in the breast cancer risk of *BRCA* mutation carriers in the Netherlands. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2014; 23:2482-2491.
- Saadatmand S, Vos JR, Hooning MJ, Oosterwijk JC, Koppert LB, de Bock GH, Ausems MG, van Asperen CJ, Aalfs CM, Gómez García EB, Meijers-Heijboer H, Hoogerbrugge N, Piek M, Seynaeve C, Verhoef C, Rookus M, Tilanus-Linthorst MM, HEBON. Relevance and efficacy of breast cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers above 60 years: a national cohort study. *International Journal of Cancer* 2014;135:2490-2499.
- 2013 Vos JR, de Bock GH, Teixeira N, van der Kolk DM, Jansen L, Mourits MJE, Oosterwijk JC. Proven non-carriers in *BRCA* families have an earlier age of onset of breast cancer. *European Journal of Cancer* 2013;49:2101-2106.

Selected presentations

- 2015 'Breast cancer risks of *BRCA1/2* carriers: the combined effect of family history and the line of inheritance'. Oral presentation at a pre-conference symposium, and a poster presentation, Translating Cancer Epidemiology, Salt Lake City, Utah, USA, October 2015.
- 2014 'Breast Cancer Risk Estimation Methods in a Clinic-based Cohort of *BRCA1/2* Mutation Carriers'. Oral presentation plenary session, *BRCA* symposium, Montreal, Canada, April 2014.
- 2013 'Regional differences in the breast cancer risk of *BRCA1/2* mutation carriers in the Netherlands'. Presentation plenary session, Genetic Retreat, Kerkrade, The Netherlands, March 2013.
- 'Proven non-carriers in *BRCA* families have an earlier age of onset of breast cancer'. Oral presentation plenary session, International Student Congress of (bio)Medical Sciences, Groningen, The Netherlands, June 2013.
- 2012 'Regional influences partially explain the high breast cancer risk of *BRCA1/2* mutation carriers in the Northern Netherlands'. Oral presentation plenary session Brazilian International Congress of Medical Students, São Paulo, July 2012.
- 'Regional influences partially explain the high breast cancer risk of *BRCA1/2* mutation carriers in the Northern Netherlands'. Oral presentation parallel session, International Student Congress of (bio)Medical Sciences, Groningen, The Netherlands, June 2012.
- 2011 'Social participation after lung transplantation'. Oral presentation parallel session, Health Insurance days, Almere, The Netherlands, November 2011.

Grants

- 2015 Travel grant Conference Translating Cancer Epidemiology, Salt lake City, Utah, USA.
Travel grant. Stichting Simondsfonts.
- 2014 Travel grant for academics. Dutch Cancer Society
- 2013 Course grant. Stichting Het Scholten-Cordes fonds
- 2012 PhD research grant. Graduate School of Medical Sciences, University Medical Center Groningen.
Travel grant Brazilian International Congress of Medical Students. Graduate School of Medical Sciences, Groningen.

