

University of Groningen

## Beyond risk-reducing salpingo-oophorectomy

Fakkert, Ingrid Elizabeth

**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:*

2017

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

*Citation for published version (APA):*

Fakkert, I. E. (2017). *Beyond risk-reducing salpingo-oophorectomy: On breast cancer risk and bone health*. 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.*

# Nederlandse samenvatting



In dit proefschrift worden de gevolgen van risico-reducerende salpingo-oophorectomie (RRSO) op borstkankerrisico en botgezondheid onderzocht. RRSO is een operatieve eileider- en eierstokverwijdering die, mits tijdig uitgevoerd, bijzonder effectief is om het eierstokkankerrisico te verlagen. RRSO wordt geadviseerd aan vrouwen met een erfelijk verhoogd eierstokkankerrisico, met name door kiembaanmutaties in de *BRCA1*- en *BRCA2*-genen.

Vrouwen met een *BRCA1/2*- mutatie hebben een risico van 60 - 80% om voor de leeftijd van 85 jaar borstkanker te ontwikkelen, tegenover 12% voor een gemiddelde vrouw in Nederland (1-7). Voor eierstokkanker is dit risico ongeveer 30 - 60% voor *BRCA1*-mutatiedraagsters en 5 - 35% voor *BRCA2*-mutatiedraagsters, tegenover iets meer dan 1% voor een gemiddelde vrouw in Nederland (1,4-7). Om deze risico's te verlagen zijn verschillende maatregelen mogelijk. Borstkanker kan vroeger worden opgespoord met intensieve borstkankerscreening en kan worden voorkómen door preventieve mastectomie. Eierstokkankerscreening is niet effectief om de diagnose vroeger te stellen en sterfte aan eierstokkanker te verminderen (25-30). RRSO is dat wel; het verlaagt het eierstokkankerrisico met 80 tot 96%, met een sterkere risicoverlaging indien uitgevoerd op jongere leeftijd, vóór de incidentie stijgt (31-34). Op grond van de leeftijdsspecifieke incidentie wordt *BRCA1*-mutatiedraagsters geadviseerd om tussen de leeftijd van 35 - 40 jaar RRSO te ondergaan en *BRCA2*-mutatiedraagsters tussen de 40 - 45 jaar, nadat eventuele kinderwens vervuld is (4,36,37). Door dit advies ondergaan veel *BRCA1/2*-mutatiedraagsters RRSO vóór de leeftijd van de natuurlijke menopauze van gemiddeld 51 jaar (38,39).

Functionerende eierstokken produceren hormonen, waaronder oestrogenen, progesteron en androgenen (44,45). In de perimenopauze, rond de leeftijd van 47 jaar, gaan vrouwen onregelmatiger menstrueren, schommelen oestrogenenconcentraties sterk en daalt het progesteron (39,46,49-51). De natuurlijke menopauze is gedefinieerd als het moment waarop een vrouw gedurende twaalf maanden niet meer heeft gemenstrueerd. Dit gaat gepaard met het volledig stoppen van de ovariële oestrogenen- en progesteronproductie (46,52,53). De productie van androgenen daalt geleidelijk met het ouder worden, de menopauze heeft hier geen invloed op (45,54,55). Androgenen kunnen met het enzym aromatase worden omgezet in oestrogenen en dit is na de menopauze de belangrijkste bron van oestrogenen (57). Doordat bij RRSO de eierstokken worden verwijderd, stopt de ovariële hormoonproductie acuut en raakt een vrouw in een acute (chirurgische) menopauze. Na een chirurgische menopauze zijn de uiteindelijke oestrogenen- en androgenenconcentraties in bloed lager dan na een natuurlijke menopauze (59).

Door veranderende hormoonconcentraties in de natuurlijke perimenopauze en menopauze treden klachten op, zoals opvliegers, nachtzweeten, en verminderde libido. Daarnaast is er op lange termijn een veranderd risico op verschillende vormen van kanker, een hoger risico op hart-en-vaatziekten, botontkalking, urogenitale atrofie en mogelijk dementie (46,47,60). Omdat na een chirurgische menopauze door RRSO de ovariële hormoonproductie acuut en volledig wegvalt, op relatief jonge leeftijd, is de verwachting dat de bovengenoemde gezondheidseffecten eerder en in ernstiger mate optreden. Deze gezondheidseffecten beïnvloeden kwaliteit van leven en levensverwachting en zijn mogelijke aanknopingspunten voor interventies na RRSO. Binnen het spectrum van RRSO-geïnduceerde gezondheidseffecten, onderzoekt dit proefschrift borstkankerrisico en botgezondheid.

## **Deel I: Risico-reducerende salpingo-oophorectomie en borstkankerrisico**

Ovariële hormonen beïnvloeden proliferatie van borstklierweefsel door binding met oestrogeen (ER), progesteron (PR) en androgeenreceptoren (AR) (65,66,71). Vrouwen in de algemene populatie met een chirurgische menopauze hebben een lagere kans op borstkanker dan leeftijdsgenoten (58,85,118,185-187). In een meta-analyse uit 2009 werd geschat dat RRSO het borstkankerrisico in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters halveert (31). Ook wordt na chirurgische menopauze de borstdensiteit lager (141). Dit is geassocieerd met een lager borstkankerrisico en een beter te beoordelen mammografie (138-140). Deel I van dit proefschrift onderzoekt de effectiviteit en opbrengst van borstkankerscreening na RRSO in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters.

Het borstkankerscreeningprotocol is gelijk voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters met of zonder RRSO. Ten tijde van dit proefschrift werd intensieve borstkankerscreening met jaarlijks MRI en klinisch borstonderzoek vanaf de leeftijd van 25 jaar en jaarlijks mammografie vanaf 30 jaar geadviseerd (37). Bij een lager borstkankerrisico en lagere borstdensiteit na RRSO zou dit screeningsprotocol aangepast kunnen worden. In **Hoofdstuk 2** werd de effectiviteit van borstkankerscreening na RRSO op premenopauzale leeftijd geëvalueerd in 88 *BRCA1*- en 51 *BRCA2*-mutatiedraagsters. In 422 vrouwjaren werden 14 borstkankers gediagnosticeerd, waarvan 2 prevalent (i.e. waarschijnlijk reeds aanwezig vóór RRSO), 10 screenings-gedetectedeerd en 2 interval. Geen van deze tumoren werd gevonden met klinisch borstonderzoek. De sensitiviteit voor MRI-screening was met 60% lager, de sensitiviteit voor mammografie-screening met 56% vergelijkbaar en de volledige screening minder sensitief dan in eerdere studies.

Deze verschillen kunnen samenhangen met een veranderd borstkankerrisico en borstdensiteit na RRSO, maar zouden ook verklaard kunnen worden doordat eerdere studies MRI en mammografie in een geprotocolleerde setting aanboden, waarbij ze alternerend elk half jaar werden aangeboden, terwijl onze studie is verricht in de klinische praktijk, waarbij ziekenhuis- en patiëntgerelateerde factoren de timing en effectiviteit van de screeningsbezoeken beïnvloedden.

In **Hoofdstuk 2** leek de opbrengst van borstkankerscreening na RRSO hoog. Mogelijke verklaringen waren een relatief hoog borstkankerrisico in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters in Noord-Nederland of een ander effect van RRSO op het borstkankerrisico in *BRCA1*- dan in *BRCA2*-mutatiedraagsters (4,188,189). Daarom werd in **Hoofdstuk 3** de geobserveerde borstkankerincidentie na RRSO op premenopauzale leeftijd in 104 *BRCA1*- en 58 *BRCA2*-mutatiedraagsters vergeleken met de verwachte borstkankerincidentie op basis van regionale referentiedata en de halvering van het borstkankerrisico na RRSO. In 532 vrouwjaren werden 13 incidente borstkankers geobserveerd tegenover 8 (spreiding 6-10) verwachte borstkankers. In *BRCA1*-mutatiedraagsters werden 12 borstkankers geobserveerd tegenover 5 (3-6) verwachte en in *BRCA2*-mutatiedraagsters 1 tegenover 3 (2-5) verwachte borstkankers. De eerder gerapporteerde halvering van het borstkankerrisico na RRSO kon in deze studie niet worden bevestigd. Sindsdien hebben meerdere studies een minder sterke risicoreductie van RRSO op borstkanker incidentie gevonden. De huidige hypothese is dat een groot deel van de eerder door anderen gerapporteerde risicoreductie het gevolg is van selectiebias (7,193). Sommige vormen van selectiebias die aanwezig waren in eerdere studies, zouden ook een rol kunnen spelen in **Hoofdstuk 3**, maar deze veroorzaken een overschatting van de risicoreductie en zijn dus geen verklaring voor onze bevinding dat een risicoreductie niet werd bevestigd.

Studies die corrigeren voor de meeste vormen van selectiebias suggereren wel dat RRSO op jongere leeftijd het risico op borstkanker verlaagt, met name in *BRCA2*-mutatiedraagsters (7,343). Een verschil in risicoreductie tussen *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters lijkt aanwezig in **Hoofdstuk 3**. Dit verschil zou verklaard kunnen worden door een verschillend effect van daling in oestrogenen-concentraties na RRSO voor *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters, omdat *BRCA1*-gerelateerde borstkanker vaak geen hormoonreceptoren heeft ('triple negatief'), en *BRCA2*-gerelateerde borstkanker wel (188). Deze hypothese wordt ondersteund door observaties dat andere risicofactoren die samenhangen met oestrogenen, zoals lichaamsgewicht, hormonale suppletie therapie (HST) en reproductieve factoren, geassocieerd zijn met een verhoogd risico op ER- en/of PR-positieve borstkanker, maar dat deze associaties voor ER- en/of PR-negatieve borstkanker minder duidelijk zijn (122,128,344-346).

Deze hypothese wordt echter niet ondersteund door huidige theorieën over het ontstaan van borstkanker, waarin oestrogenen ook belangrijk zijn in de ontwikkeling van ER-negatieve borstkanker, omdat ER-positieve cellen de groei van ER-negatieve cellen beïnvloeden met paracrine signalen (116,117,157,347). Ook laten recente studies zien dat hormoonreceptor-negatieve *BRCA1*-gerelateerde borstkanker en hormoonreceptor-positieve borstkanker waarschijnlijk ontstaan uit dezelfde voorlopercellen, die zowel ER-positief als negatief kunnen zijn (157,348). Oudere studies laten zien dat ER-expressie hoog is tijdens de ontwikkeling van *BRCA1*-gerelateerde borstkanker, maar verminderd gedurende tumorprogressie (349). Omdat deze hypothese een effect van RRSO op *BRCA1*-gerelateerde borstkanker niet uitsluit, werden in **Hoofdstuk 3** ook oorzaken geëxploreerd van onderschatting van een risicoreductie in *BRCA1*-mutatiedraagsters. Borstkankerincidentie na RRSO kan overschat zijn, wanneer RRSO de borstkanker-groei vertraagt en prevalentie tumoren worden gezien als nieuwe tumoren. Door introductie van MRI-screening in de periode dat RRSO actiever werd geadviseerd, kan de borstkankerincidentie relatief zijn gestegen, doordat borstkanker eerder wordt opgespoord (159,263). Mogelijk wordt RRSO meer gekozen door vrouwen met een relatief hoog risico op borstkanker, aangezien RRSO vaker wordt gekozen door vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker of belaste familieanamnese met borstkanker (354-356). Ook gebruikte 47% van de studiepoulatie HST, wat mogelijk een risicoreductie teniet kan doen. Hoewel voor korte-termijn-HST-gebruik geen verminderde risicoreductie werd gezien, zijn geen lange-termijn-studies beschikbaar (357). Zolang over het effect van RRSO op borstkankerrisico geen consensus is, blijft intensieve borstkankerscreening na RRSO aangewezen.

## Deel II: Risico-reducerende salpingo-oophorectomie en botgezondheid

Na de natuurlijke menopauze daalt de botdichtheid en stijgt het fractuurrisico (197,338). Het is aannemelijk dat na een chirurgische menopauze door RRSO, de botdichtheid sterker en eerder daalt dan na een natuurlijke menopauze. Dit kan leiden tot een lagere botdichtheid en hoger fractuurrisico op oudere leeftijd. In deel 2 van dit proefschrift wordt het effect van premenopauzale RRSO op botgezondheid onderzocht.

**Hoofdstuk 4** is een systematische review en meta-analyse van botdichtheid en fracturen na chirurgische menopauze in de algemene populatie. Studies werden geïncludeerd wanneer zij botdichtheid en/of fractuurprevalentie in vrouwen met en zonder chirurgische menopauze vergeleken en rekening hielden met de invloed van leeftijd en HST op botgezondheid. Botdichtheid in vrouwen met een

chirurgische menopauze was lager dan in premenopauzale leeftijdsgenoten, met een gemiddeld verschil voor de lumbale wervelkolom van  $-0.15 \text{ g/cm}^2$  (95% CI  $-0.19 - -0.11$ ) en voor de femurhals van  $-0.17 \text{ g/cm}^2$  (95% CI  $-0.23 - -0.11$ ). De botdichtheid van vrouwen met een chirurgische menopauze was vergelijkbaar met leeftijdsgenoten met een natuurlijke menopauze, met een verschil voor de lumbale wervelkolom van  $-0.02 \text{ g/cm}^2$  (95% CI  $-0.04 - 0.00$ ) en voor de femurhals van  $0.04 \text{ g/cm}^2$  (95% CI  $-0.09 - 0.16$ ). De heupfractuurincidentie was vergelijkbaar in vrouwen met een chirurgische en natuurlijke menopauze, met een hazard ratio van  $0.85$  (95% CI  $0.70 - 1.04$ ). Geïnccludeerde studies verschilden sterk in studieopzet en -populatie en waren gevoelig voor bias. Hierdoor kon een lange-termijn-effect van chirurgische menopauze op botdichtheid en fractuurrisico niet worden uitgesloten.

Het doel van **Hoofdstuk 5** was om botdichtheid en fractuurincidentie na RRSO op premenopauzale leeftijd te vergelijken met de algemene populatie en risicofactoren voor lage botdichtheid en fracturen na RRSO te identificeren. In 212 vrouwen met een mediane leeftijd ten tijde van RRSO van 42 jaar (30 – 52) en met een gemiddelde tijd ná RRSO van 5 jaar (2 – 25), werd de botdichtheid gemeten en vergeleken met leeftijd- en geslachtspecifieke referentiewaarden met behulp van Z-scores (201,316). Z-scores geven het aantal standaarddeviaties (SD) weer dat iemands botdichtheid afwijkt van de gemiddelde botdichtheid in vrouwen van dezelfde leeftijd. Fractuurincidentie werd geïnventariseerd met een vragenlijst en vergeleken met de leeftijdsspecifieke fractuurincidentie in een Nederlandse huisartsenstudie met gestandaardiseerde incidentie ratio's (SIRs) (318). Botdichtheid -Z-scores voor de lumbale wervelkolom ( $Z = 0.01$ ,  $p = 0.870$ ) en femurhals ( $Z = 0.15$ ,  $p = 0.019$ ) na RRSO waren niet lager dan in de algemene populatie ( $Z = 0$ ). Oudere leeftijd bij RRSO en HST-gebruik waren geassocieerd met hogere Z-scores en roken was geassocieerd met een lagere Z-score. De fractuurincidentie na RRSO was niet hoger dan in de algemene populatie (leeftijd 25 – 44 jaar SIR 2.12; 95% CI 0.85 - 4.37, 45 – 64 jaar SIR 1.65; 95% CI 0.92 - 2.72).

Naast botdichtheidmeting, zijn andere methoden ontwikkeld om vrouwen met een hoog fractuurrisico te herkennen, zoals meting van botbouwparameters in bloed en urine. Botbouwparameters zijn afbraakproducten van bot of producten die door botvormende en -afbrekende cellen worden uitgescheiden. Ze zijn representatief voor het evenwicht tussen de botaanmaak en -afbraak, ofwel de botturnover. Verhoogde botbouwparameters zouden een hoog fractuurrisico vroegtijdig kunnen voorspellen, onafhankelijk van botdichtheid (232). Het doel van **Hoofdstuk 6** was botbouwparameters na RRSO te beschrijven en klinische kenmerken geassocieerd met verhoogde botbouwparameters

te identificeren. Botombouwparameters voor botaanmaak (osteocalcine [OC] en procollageen type I N-terminale peptide [PINP]) en voor botafbraak (serum C-telopeptide van type I collageen [sCTx]) werden gemeten in 210 vrouwen met RRSO op pre-menopauzale leeftijd twee of meer jaar geleden. Z-scores werden berekend op basis van een bestaand referentiecohort. Botombouwparameters na RRSO op premenopauzale leeftijd waren hoger dan leeftijdsgecorrigeerde referentiewaarden (mediane Z-scores OC 0.11,  $p = 0.003$ ; PINP 0.84,  $p < 0.001$ ; sCTx 0.53,  $p < 0.001$  [vergeleken met  $Z = 0$ ]). Na exclusie van vrouwen met recente fracturen of botombouwparameter-beïnvloedende medicatie, waren deze respectievelijke Z-scores nog steeds hoger (0.34, 1.14 en 0.88). Lagere leeftijd bij RRSO was geassocieerd met hogere OC en PINP Z-scores. Er was geen correlatie tussen botombouwparameter-Z-scores en fractuurincidentie of borstkanker in de voorgeschiedenis.

Uit **Hoofdstuk 4** blijkt dat botdichtheid lager is na chirurgische menopauze dan in premenopauzale leeftijdsgenoten, maar niet dan in postmenopauzale leeftijdsgenoten. Dit komt overeen met bevindingen in **Hoofdstuk 5**, waar femurhalsbotdichtheid-Z-scores lager zijn in vrouwen bij wie RRSO langer geleden is en SIRs voor fracturen hoger in vrouwen tussen de 25 en 44 dan voor vrouwen tussen de 45 en 64. Ook in **Hoofdstuk 6** zijn botombouwparameter-Z-scores hoger in vrouwen jonger dan 50 dan in vrouwen ouder dan 50 en PINP-Z-scores lager in vrouwen bij wie RRSO langer geleden is. In **Hoofdstuk 5** waren botdichtheid en fractuurincidentie na RRSO vergelijkbaar met populatiedata, terwijl botombouwparameters in **Hoofdstuk 6** significant verhoogd waren.

Op basis van onze bevindingen lijkt het aannemelijk dat kort na RRSO de botdichtheid sterk daalt en botombouwparameters stijgen ten opzichte van leeftijdsgenoten, die op dat moment pre- en perimenopauzaal zijn. In **Hoofdstuk 4** is het verschil in botdichtheid tussen vrouwen met chirurgische menopauze en pre- en perimenopauzale leeftijdsgenoten ongeveer één SD, wat geassocieerd is met een verdubbeling tot verdrievoudiging van het fractuurrisico (228-230). Dit komt overeen met een SIR van 2.12 in vrouwen tussen de 25 en 44. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk, omdat de fractuurincidentie in vrouwen jonger dan 50 laag is en een verdubbeld tot verdrievoudigd risico absoluut gezien laag kan zijn (208). Daarnaast vonden wij dat het effect van chirurgische menopauze minder relevant wordt na de leeftijd van de natuurlijke menopauze. Dit is in tegenstelling tot de hypothese dat op de lange termijn de botdichtheid lager en het fractuurrisico hoger zijn in vrouwen met RRSO, dan in leeftijdsgenoten met een natuurlijke menopauze. Mogelijke verklaringen voor deze discrepantie zijn dat, ná de leeftijd van de natuurlijke menopauze,



de effecten van andere factoren op botgezondheid, zoals chronologische leeftijd, co-morbiditeit en leefstijlfactoren, sterker zijn dan de effecten van een premenopauzale RRSO. Ook is het mogelijk dat vrouwen na RRSO gezonder, 'botversterkend gedrag' vertonen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, calciumrijke voeding, minder roken), omdat zij anticiperen op achteruitgang van de botgezondheid.

Onze bevindingen zijn in contrast met andere studies naar botgezondheid in vrouwen met RRSO, die allen concluderen dat het risico op botontkalking na RRSO sterk verhoogd is (64,234,236,327,364,365). Echter, deze studies zijn vaak klein, de botdichtheid is meestal niet systematisch gemeten, RRSO is vaak kort geleden en er is niet altijd een vergelijking met vrouwen zónder RRSO; factoren die in **Hoofdstuk 5/6** wel allemaal zijn meegenomen. Ook worden in andere studies vrouwen die HST of andere anti-osteoporotische medicatie gebruiken geëxcludeerd. Het effect van RRSO op botgezondheid kan ook onderschat zijn, omdat vrouwen met chirurgische menopauze in **Hoofdstuk 4** en na RRSO in **Hoofdstuk 5/6** retrospectief werden geïncludeerd, waardoor vrouwen die al behandeld werden voor osteoporose ervoor konden kiezen niet deel te nemen. Ook was de bovengrens voor RRSO op premenopauzale leeftijd in **Hoofdstuk 5/6** relatief hoog met 52 jaar en gaf 13% van de geïncludeerde vrouwen aan al postmenopauzaal te zijn voorafgaand aan de RRSO. Jongere leeftijd bij RRSO was geassocieerd met lagere botdichtheid-Z-scores en hogere botombouwparameter-Z-scores. Voor botdichtheid zijn referentiedata gebruikt zoals aangeleverd door de DEXA-scanner, terwijl in eerdere studies botdichtheid in de studiepopulatie hoger bleek dan in de DEXA-referentiepopulatie (201,316,364,367). Botombouwparametermetingen worden beperkt doordat niet volledig gecorrigeerd is voor beïnvloedende factoren zoals dag/nacht-variatie en timing van voedselinname. Doordat botombouwparameters dalen in de middag en na inname van een maaltijd, kunnen botombouwparameters na RRSO onderschat zijn (232). Desondanks zijn in **Hoofdstuk 6** botombouwparameters significant verhoogd, wat kan wijzen op botverlies en een verhoogd fractuurrisico. Er kan echter ook sprake zijn van een andere oorzaak van botombouwparameterverhoging, zoals nog niet gediagnosticeerde botmetastasen na borstkanker (368).

## Conclusie

Tijdige RRSO is op dit moment de enige bewezen effectieve optie om het risico op ovariumcarcinoom in *BRCA1/2*-mutatiedraagsters te verlagen, maar veroorzaakt ook verschillende andere gewenste en ongewenste gezondheidseffecten. Hoewel in het verleden een halvering van het borstkankerrisico na RRSO werd gerapporteerd, kan dit in deel I van dit proefschrift en andere recente studies niet worden gereproduceerd. Tegenwoordig wordt aangenomen dat een groot deel van de eerder geobserveerde risicoreducties het gevolg is van bias. Hoewel er aanwijzingen zijn voor een risicoreductie van borstkanker in *BRCA2*-, maar niet in *BRCA1*-mutatiedraagsters, is dit niet in overeenstemming met de recente theorieën over de rol van oestrogenen in het ontstaan van borstkanker. Zolang het effect van premenopauzale RRSO op het borstkankerrisico onduidelijk blijft, blijft intensieve borstkankerscreening na RRSO geïndiceerd en moeten vrouwen worden voorgelicht over het onzekere effect van RRSO op borstkankerrisico. Verder onderzoek in grote internationale cohorten met lange follow-up zal mogelijk subgroepen binnen de *BRCA1/2*-mutatiedraagsters identificeren die wel profiteren van een reductie van het borstkankerrisico na RRSO.

De bevindingen in deel II van dit proefschrift onderschrijven de hypothese dat botdichtheid verlaagd is en fractuurrisico verhoogd in alle vrouwen met RRSO na een mediane follow-up van vijf jaar niet. Wel blijven botbouwparameters verhoogd vijf jaar na RRSO en dit kan wijzen op een verhoogd fractuurrisico. Ook lijken vrouwen die nooit HST hebben gebruikt en vrouwen die jonger zijn bij RRSO, een lagere botdichtheid en hogere botbouwparameters hebben dan leeftijdsgenoten. Omdat de lange-termijn-effecten van premenopauzale RRSO op botgezondheid niet bekend zijn en botbouwparameters verhoogd zijn vijf jaar na, is een longitudinale studie van dit cohort nodig om de klinische betekenis van deze bevindingen te onderzoeken. Kennis uit dergelijke studies is noodzakelijk om vrouwen die voor de moeilijke keuze van RRSO staan goed te informeren en hen en hun artsen te voorzien van goede adviezen met betrekking tot leefstijl en follow up, voor de korte en langere termijn.

