

5.1. Effectiviteit van ovariële screening

Uitgangsvraag

Is screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met erfelijke of familiale belasting voor ovarium- (en tuba-) carcinoom effectief?

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom) voor te lichten over het gebrek aan effectiviteit van ovariële screening.

De werkgroep adviseert om géén jaarlijkse ovariële screening aan te bieden aan draagsters van een aanleg met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom en vrouwen uit een familie waar ovariumcarcinoom voorkomt zonder dat een erfelijke aanleg is aangetoond.

Vrouwen met Lynch syndroom zie Richtlijndatabase: Richtlijn Erfelijke darmkanker.

Literatuurbespreking:

Vrouwen met een familiair of erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom, zonder eerdere diagnose van ovariumcarcinoom, kwamen in het verleden in aanmerking voor ovariële screening. In 1989 werd in het Verenigd Koninkrijk gestart met een grote gerandomiseerde screeningsstudie onder postmenopauzale vrouwen uit de algemene bevolking [Jacobs 1993, Jacobs 1999]. De gescreende groep kreeg driemaal een jaarlijkse screening in de vorm van transvaginale echoscopie (TVE) en CA125-meting. Beide groepen (de gescreende en de niet-gescreende groep) werden daarna 10 jaar gevolgd. Hoewel in geval van ovariumcarcinoom de mediane overleving in de gescreende groep langer was dan in de controlegroep (72,9 versus 41,8 maanden) verschilde de totale overleving van de gescreende groep vrouwen met ovariumcarcinoom niet van die van de niet-gescreende groep [RR 2.0, 95%CI 0.78-5.13] [Jacobs 1999]. Dit leidde tot het ontwerp van een nieuwe studie met een intensivering en verfijning van de screeningsfrequentie en -instrumenten. Een Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) werd ontwikkeld, gebruikmakend van trends in CA125 en TVE iedere 4 maanden, in de hoop nu wel een betere overleving te bewerkstelligen [Menon 2009]. Ook in deze studie, waarvan de definitieve resultaten na 2014 verwacht worden, werd, gebruikmakend van ROCA, een verschuiving gezien naar detectie van vroegere stadia van ovariumcarcinoom, maar voornamelijk is een verbeterde overleving niet aangetoond. In een andere, in 1998 in Groot-Brittannië gestart onderzoek, de UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK-FOCSS) wordt de effectiviteit onderzocht van een intensieve screening van vrouwen met een verhoogd risico. Geïnccludeerd zijn vrouwen met een geschatte kans op ovariumcarcinoom van minstens 10%. De eerste resultaten van deze studie ten aanzien van overleving worden pas na 2015 verwacht (de observatieperiode werd verlengd vanwege verlies aan power), maar voorlopige data zijn al beschikbaar.

De gevonden ovariumcarcinomen zijn overwegend gevorderde stadia en naar verwachting zal ook de overleving niet beter zijn dan in de niet-gescreende groep [Rosenthal 2013]. In 2013 werden de eerste screeningsresultaten van deze UK-FOCSS studie gepubliceerd. Slechts 4/13 (30%) van de gevonden ovariumcarcinomen bleek een FIGO stadium I / II, vaker (60%) bij Lynch syndroom [Rosenthal 2013]. De positief voorspellende waarde was 25,5% en de negatief voorspellende waarde 99,9%.

In een Amerikaanse studie, de Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian cancer screening trial (PLCO-studie) werden ruim 78.000 vrouwen tussen 55-74 jaar met of zonder

verhoogd risico gerandomiseerd voor wel/geen screening. Er werd in deze studie geen verschuiving naar een vroeger stadium gevonden: 77% betrof een FIGO stadium III/IV in de gescreende groep versus 78% in de niet gescreende groep en ook de overleving was vergelijkbaar. Van de gediagnosticeerde ovariumcarcinomen werd slechts 23% in een vroeg stadium gevonden, terwijl dit in 66% van de ovariumcarcinomen bij Lynch syndroom het geval was. Dit bevestigt opnieuw de suggestie, dat ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom een mogelijk trager groeiende en meer indolente maligniteit is [Buys 2011, Ketabi 2011].

Fout-positieve bevindingen

De percentages fout-positieve bevindingen, resulterend in een (onnodige) operatie, lopen in de verschillende studies sterk uiteen en hangen af van de gehanteerde definitie van screen-positiviteit [Oei 2006, Van der Velde 2009]. Uit de PLCO-studie kwam bij 8% van de gescreende vrouwen fout-positieve bevindingen naar voren, waarvoor 1/3 een chirurgische interventie onderging [Buys 2011]. In totaal 163 vrouwen (15%) had minstens één grote complicatie als gevolg van een operatie zonder kanker [Buys 2011]. De onderzoekers concludeerden dan ook dat ovariële screening met CA125 en transvaginale echoscopie de mortaliteit aan ovariumcarcinoom in de VS populatie niet vermindert, ook niet in de subgroep analyse van de familiair belaste vrouwen, maar wel de morbiditeit verhoogt [Buys 2011].

Screening bij hoogste risicogroep

Screeningsstudies onder uitsluitend hoog risico vrouwen laten evenmin effectiviteit in de vorm van een stadiumverschuiving zien [Evans 2009, Rosenthal 2013, van Driel 2015, Harmsen 2016].

De Nederlandse studies onder hoog-risico vrouwen omvatten in totaal een groep van 1678 patiënten met 4467 contactmomenten [Oei 2006, Vasen 2005, Van der Velde 2009, Hermsen 2007, Meeuwissen 2005]. Bij screening werden 15 *screen-detected* ovariumcarcinomen vastgesteld, waarvan drie in een vroeg stadium. Er werden vier interval ovariumcarcinomen gevonden. De auteurs kwamen tot de conclusie dat screening op ovariumcarcinoom middels jaarlijks echografie en CA125 bepaling bij vrouwen met een *BRCA1/BRCA2*-mutatie of familiaire belasting voor mamma- en/of ovariumcarcinoom niet effectief is voor vroege opsporing [Van der Velde 2009, Gaarenstroom 2006, Oei 2006, Olivier 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005].

Onderzoek van van Driel et al. laat zien dat na staken van de ovariële screening meer vrouwen binnen de adviesleeftijd een RRSO laten verrichten. Ook de 'uptake' binnen de adviesleeftijd nam toe van 81% tijdens screeningperiode naar 95% na staken van de optie tot screening.

Er is nog nooit een histologisch voorstadium van epitheliaal ovariumcarcinoom in een ovarium beschreven en er zijn sterke aanwijzingen dat alle hooggradige sereuze tumoren primair ontstaan uit tubair epitheel van de distale tubae [Piek 2001, Kurman 2011]. Uitsluitend het opsporen van vroege stadia (vóórdat tumorcellen zich in de buik verspreid hebben), is zinvol in het verbeteren van de overleving. De huidige screeningsmethoden (echoscopie en CA125) lijken daar niet geschikt voor.

Lynch syndroom

Stadium ten tijde van diagnose

In screeningsstudies (echoscopie met serum CA125) waarin naast *BRCA1/2*-mutatiedraagsters ook vrouwen met Lynch syndroom deelnemen, worden bij Lynch syndroom draagsters wel vaker vroege stadia van ovariumcarcinoom gevonden [Buys 2011, Rosenthal 2013, Lu 2013]. In een retrospectieve studie onder vrouwen met Lynch syndroom en ovariumcarcinoom werd bij 81,5% de ziekte in een vroeg stadium (FIGO stadium I of II) vastgesteld [Grindedal 2010]. De gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose ovariumcarcinoom was 44,7 jaar met een brede spreiding (20,1-81,9 jaar). In het review van Helder-Woolderink (2016) naar Lynch syndroom (LS)-geassocieerd

ovariumcarcinoom, werd 65% van de ovariumcarcinomen gediagnosticeerd in FIGO stadium I/II. Een nog iets hoger percentage vroege stadia werd gevonden in de studie van Ryan (65% FIGO I en 20% FIGO II) wat overeenkomt met de data uit de Nederlandse serie van Woolderink et al (2018) die een FIGO stadium I/II vond bij 87% van de LS-geassocieerde ovariumcarcinomen ten tijde van diagnose. De vroege stadia konden niet worden toegeschreven aan ovariële screening. In enkele ovariële screeningsstudies worden de vroege stadia met name bij patiënten met Lynch syndroom gevonden [Rosenthal 2013, Buys 2011]. De suggestie dat het diagnosticeren in een vroeg stadium samenhangt met screening, kon niet worden bevestigd, omdat het merendeel van de patiënten pas na de diagnose ovariumcarcinoom geïdentificeerd werden als LS carrier [Woolderink 2018 Helder-Woolderink 2016, Ryan 2017]. Dat betekent ook dat er geen indicatie is voor ovariële screening bij vrouwen met LS na uterusextirpatie.

Leeftijd ten tijde van diagnose

De gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose van LS-geassocieerd ovariumcarcinoom was 46 jaar, met een spreiding van 20-75 jaar [Woolderink 2018]. In een review waarin 747 vrouwen met LS-geassocieerd ovariumcarcinoom werden besproken werd een gemiddelde leeftijd van 45.3 jaar gevonden met een spreiding van 19-82 jaar [Helder-Woolderink 2016] en in de serie van Ryan (2017) was de gemiddelde leeftijd 51 jaar (24-70 jaar) [Ryan 2017].

Prognose van LS-geassocieerd ovariumcarcinoom

De prognose van ovariumcarcinoom bij vrouwen met Lynch syndroom lijkt beter dan bij BRCA1/2 mutatiedraagsters, mogelijk als gevolg van een ander biologisch gedrag, tragere groei en een vroeger stadium bij presentatie [Grindedal 2010, Ketabi 2011]. Ook in recentere studies wordt de gunstige prognose gevonden, met een 10 jaars overleving van 75% [Ryan 2017] en 83% [Woolderink 2018].

Volgens de richtlijn Erfelijke darmkanker (richtlijndatabase) wordt vrouwen met Lynch syndroom aangeraden om vanaf de leeftijd van 40 jaar (tot 60 jaar) te starten met gynaecologische screening. Dit advies en deze leeftijdsgrens is gebaseerd op de vroeg detectie van endometriumcarcinoom in de perimenopauze en is niet gericht op de effectiviteit van screening op ovariumcarcinoom.

Conclusies:

In de algemene populatie is screening op ovariumcarcinoom (middels jaarlijks serum CA125 en TVE) niet effectief in het vinden van vroegere stadia. Jacobs 1993, Jacobs 1999, Menon 2009, Rosenthal 2013

Bij vrouwen met een BRCA1/2-mutatie of familiale belasting voor ovariumcarcinoom is jaarlijkse screening op ovariumcarcinoom middels echografie en CA125-bepaling niet effectief voor detectie in lage stadia. Oei 2006, Vasen 2005, Van der Velde 2009, Hermsen 2007, Meeuwissen 2005

Verlaging van de mortaliteit door ovariumcarcinoom als gevolg van ovariële screening middels jaarlijkse echografie en CA125 bepaling is niet aangetoond. Van der Velde 2009, Gaarenstroom 2006, Oei 2006, Olivier 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005

Ovariumcarcinoom bij vrouwen met Lynch syndroom presenteert zich bij een gemiddelde leeftijd van 45 jaar, met een brede leeftijdsspreiding van vóórkomen (ongeveer 20-82 jaar) en heeft een goede prognose. Grindedal 2010, Woolderink 2018, Helder-Woolderink 2016, Ryan 2017

Bij vrouwen met Lynch syndroom is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te doen over effectiviteit van ovariële screening, maar uit recente studies blijkt dat de meeste

LS-geassocieerde ovariumcarcinomen zich in een vroeg stadium presenteren, zonder dat dit toegeschreven kan worden aan screening.

Helder-Woolderink 2016, Woolderink 2018, Ryan 2017

Overwegingen:

De enig effectieve optie om sterfte aan ovariumcarcinoom te voorkomen is op dit moment een RRSO op een leeftijd vóór de incidentiestijging van ovariumcarcinoom bij de betreffende mutatie of familieanamnese (zie hoofdstuk Preventieve chirurgie). Screening kan valse geruststelling bieden, brengt onnodige kosten met zich mee, en leidt mogelijk tot uitstel van het besluit tot het laten verrichten van een risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO).

Referenties

Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, et al; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295-303.

Evans JP, Green RC. Direct to Consumer Genetic Testing; Avoiding a Culture War. *Genetics in Medicine* 11(8):568. 2009.

Gaarenstroom KN, Van der Hiel B, Tollenaar RAEM, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1: 54–59.

Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet*. 2010 Feb;47(2):99-102. Epub 2009 Jul 26.

Harmsen MG, Arts-de Jong M, Horstik K, Manders P, Massuger L, Hermens R, et al. Very high uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: A single-center experience. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):113-9.

Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;55:65-73.
Hermens BB, Olivier RI, Verheijen RH, Beurden M van, Hullu JA de, 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. 13

Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ*. 1993; 306(6884): 1030-4.

Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9160): 1207-10.

Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, Holck S, Nilbert M. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1;121(3):462-5.

Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011 Jul;42(7):918-31.

Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):273-7.

Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 476–482.

Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009; 10(4): 327-40.

Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94: 814-9.

Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 20-26.

Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, Gille JJ, Jongsma AP, Pals G, Kenemans P, Verheijen RH. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001 Nov;195(4):451-6.

Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):491-5.

Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, Hadwin R, Cafferty FH, Benjamin E, Singh N, Evans DG, Eccles DM, Skates SJ, Mackay J, Menon U, Jacobs IJ. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):49-57.

Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, Hadwin R, Cafferty FH, Benjamin E, Singh N, Evans DG, Eccles DM, Skates SJ, Mackay J, Menon U, Jacobs IJ. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):49-57.

van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, Oosterwijk JC, de Bock GH. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2009 Feb 15;124(4):919-23

van Driel CM, de Bock GH, Arts HJ, Sie AS, Hollema H, Oosterwijk JC, et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas*. 2015;80(3):318-22

Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 549–554.

Woolderink JM, De Bock GH, de Hullu JA, Hollema H, Zweemer RP, Slangen BFM, et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):324-30.