

## 6.1. Indicatie

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van preventieve chirurgie (risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij vrouwen met een erfelijk of familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom?

### Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat preventieve chirurgie als regel alleen in aanmerking komt, nadat klinisch-genetisch onderzoek heeft plaatsgevonden.

De werkgroep adviseert vrouwen met een erfelijk of familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom vanaf een life-time risico van boven de 5%, te counsellen voor een risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO).

Geadviseerd wordt de RRSO te laten verrichten uitsluitend na afsluiten van kinderwens.

- Voor vrouwen met een *BRCA1*-mutatie wordt de RRSO geadviseerd rond de leeftijd van 35-40 jaar en voor vrouwen met een *BRCA2*-mutatie rond de leeftijd van 40-45 jaar.
- Bij vrouwen met Lynch syndroom kan RRSO overwogen worden, bij voorkeur gecombineerd met een preventieve laparoscopische hysterectomie. Er is geen leeftijds criterium te geven, gezien de brede leeftijdsspreiding van het voorkomen van ovariumcarcinoom (20-80 jaar) bij een gemiddelde leeftijd van ongeveer 46 jaar. Voor vrouwen met een mutatie in een van de MMR genen zijn data over effectiviteit beperkt. [Lilyquist 2017].
- Bij vrouwen met een familiäre belasting zonder dat bij het familielid met ovariumcarcinoom een erfelijke aanleg is aangetoond (twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom, waarvan tenminste een 1<sup>e</sup> graads verwant), *PALB2*-, *RAD51C*, *RAD51D* en *BRIP1*-mutatiedraagsters en waarbij het restrisico op ovariumcarcinoom afhankelijk van leeftijd en familiegeschiedenis (door de klinisch geneticus) rond 5% of meer wordt geschat kan een RRSO overwogen worden. Er kan geen duidelijk leeftijdsadvies gegeven worden op basis van de literatuur. Timing van RRSO moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen van de acute menopauze en kan mogelijk worden uitgesteld tot perimenopauzaal.

### Literatuurbespreking:

De indicatie voor risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij bewezen *BRCA1/2*-mutatiedraagsters staat niet meer ter discussie. RRSO reduceert het risico op ovariumcarcinoom bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters tot 96% [Rebbeck 2002, Eisen 2005]. De risicoreductie is hoger naarmate de ingreep op jongere leeftijd wordt uitgevoerd, binnen de gegeven adviesleeftijd, voorafgaand aan de incidentiestijging. Vrouwen met een *BRCA1*-mutatie worden gecounselld om een RRSO vanaf 35-40 jarige leeftijd te ondergaan, en vrouwen met een *BRCA2*-mutatie vanaf 40-45 jarige leeftijd, en nadat het gezin is voltooid.

Recent bleek dat RRSO al kosteneffectief is in postmenopauzale vrouwen met een cumulatief life-time risico van 5% of meer en bij premenopauzale vrouwen met een lifetime risico van meer dan 4% [Machanda 2018].

Voor vrouwen uit families, waarin bij de patiënten met ovariumcarcinoom bij DNA-onderzoek geen *BRCA*-mutatie is aangetoond, is het risico op ovariumcarcinoom circa tweemaal verhoogd bij één 1<sup>e</sup> graads verwant met ovariumcarcinoom en circa driemaal verhoogd bij 2 verwanten met ovariumcarcinoom. (zie hoofdstuk Epidemiologie en etiologie). Indien een vrouw twee of meer 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads verwanten

heeft, waarvan in ieder geval 1 eerstegraads, dan kan zij een RRSO overwegen indien het restrisico op ovariumcarcinoom op meer dan 5% wordt geschat. Voor vrouwen in deze situatie bij wie er geen informatie is over erfelijkheidsdiagnostiek in de familie, wordt geadviseerd erfelijk ovariumcarcinoom eerst uit te sluiten dan wel aan te tonen door DNA onderzoek aan te bieden.

#### *RRSO na mammacarcinoom*

Bij vrouwen die vragen om een RRSO na eerder doorgemaakt mammacarcinoom, wordt terughoudendheid betracht indien sprake is van gemetastaseerde ziekte, tenzij het mammacarcinoom hormoonreceptor positief is en de RRSO ook als therapeutische ingreep beschouwd kan worden. Er wordt geen uitgebreid disseminatie-onderzoek vooraf geadviseerd, wanneer er klinisch geen aanwijzingen zijn voor gemetastaseerde ziekte.

Voor vrouwen met Lynch syndroom staat de indicatie voor preventieve chirurgie ter voorkoming van ovariumcarcinoom ter discussie. Het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom bedraagt 6,1-13,5% en LS-geassocieerd ovariumcarcinoom heeft een goede prognose (zie hoofdstuk Epidemiologie en etiologie).

Aangetoond is dat preventieve chirurgie effectief is in het voorkomen van gynaecologische maligniteiten bij Lynch syndroom [Schmeler 2006]. In een studie onder 312 vrouwen met Lynch syndroom waarbij preventief geopereerde vrouwen gematcht werden met een controles kwam in geen van de vrouwen na RRSO ovariumcarcinoom voor en in 5% van de controlegroep [Schmeler 2006]. Wat betreft de leeftijd van preventieve chirurgie bestaat geen consensus. Voor het vóórkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom geldt een brede leeftijdsverspreiding [Helder-Woolderink 2016 Woolderink 2018 Ryan 2017]. In een retrospectieve Scandinavische studie werden ovariumcarcinomen van 63 vrouwen uit Lynch syndroom families onderzocht. De mediane leeftijd van diagnose ovariumcarcinoom was 48 jaar (range 30-79 jaar) en 47% werd gediagnostiseerd in een vroeg stadium (FIGO stadium I). Er was geen informatie over pre-symptomatische screening aanwezig [Ketabi 2011]. In de serie van Grindedal [2010] was de leeftijdsverspreiding van voorkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom nog groter, 20,1-81,9 jaar.

#### **Conclusies:**

Risicoreducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij draagsters van een *BRCA1/2*-genmutatie leidt tot een sterke reductie van het risico op ovariumcarcinoom tot 96%. De risicoreductie is groter naarmate de ingreep op jongere leeftijd wordt uitgevoerd (vóór stijging van de incidentie).[Rebbeck 2002, Eisen 2005. Belangrijke voorwaarde is dat kindervens voltooid moet zijn en dat, gezien bijwerkingen, RRSO niet voor de adviesleeftijd wordt aangeboden. Bij *BRCA1* niet voor 35-jarige en bij *BRCA2* niet voor 40-jarige leeftijd.

Bij vrouwen met Lynch syndroom is de kans op ovariumcarcinoom 6,1-13,5%, is de prognose relatief gunstig en is er een brede leeftijd spreiding van voorkomen van ovariumcarcinoom (20-82 jaar). Er zijn onvoldoende gegevens in de literatuur om een leeftijdsadvies tot RRSO te onderbouwen. Grindedal 2010, Ketabi 2011

Het is aangetoond dat RRSO effectief is in de preventie van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom. Schmeler 2006

Bij vrouwen met een familiere belasting zonder dat bij het familielid met ovariumcarcinoom een erfelijke aanleg is aangetoond (twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom, waarvan tenminste een 1e graads verwant), *PALB2*-, *RAD51C*-, *RAD51D* en *BRIP1*-mutatiedraagsters en waarbij het restrisico op ovariumcarcinoom afhankelijk van leeftijd en familiegeschiedenis (door de klinisch geneticus) rond 5% of meer wordt geschat kan een RRSO overwogen worden. Er kan geen duidelijk leeftijdsadvies gegeven worden op basis van de literatuur. Timing van RRSO moet

worden afgewogen tegen de bijwerkingen van de acute menopauze en kan mogelijk worden uitgesteld tot perimenopauze. Voor de risico's op ovariumcarcinoom en informatie over de leeftijd van diagnose wordt verwezen naar de module uitbreiding diagnostiek [LINK]

Vrouwen zonder informatie over mutatiedragerschap bij hen zelf of bij familieleden, maar met een of meer 1<sup>e</sup> graads verwanten met ovariumcarcinoom hebben een indicatie om te worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum.

### **Overwegingen:**

Voor de indicatie RRSO is het ingeschatte restrisico op ovariumcarcinoom van belang. Voor draagsters van een aanleg met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom of een familiair verhoogd risico kan de klinisch geneticus informatie hierover geven en indien van toepassing gebruik maken van een uitgebreid risicopredictiemodel waarin naast de stamboom en genetische gegevens, de leeftijd van de patiënte en andere factoren (onder andere pilgebruik) worden meegewogen.

Voor het kiezen van het optimale moment van RRSO, wordt in overweging gegeven om, indien van toepassing, rekening te houden met ontzwangering (wachten tot minimaal 6 maanden na geboorte) en definitieve afsluiting van de kindwens en de gevolgen van acute menopauze.

### **Referenties**

Eisen A et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 23: 7491-7496, 2005

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.

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.

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.

Lee JS, John EM, McGuire V, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:359-63.

Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):375-80.

Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, Hopper JL, MacInnis RJ, Turnbull C, Ramus SJ, Gayther SA, Pharoah PDP, Menon U, Jacobs I, Legood R. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jul 1;110(7):714-725.

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1616-22.

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.

Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):261-9.

Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2000;87:110-7

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.