



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Erfelijk en Familiair Ovariumcarcinoom

# Inhoudsopgave

Erfelijk en Familiair Ovariumcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Algemeen	4
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Epidemiologie en etiologie	6
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Ovariumcarcinoom	7
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Risico op ovariumcarcinoom	11
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Draagsters van een BRCA1/2-mutatie	12
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Lynch syndroom	13
Epidemiologie en etiologie en daaraan gekoppeld de module genen met een licht en matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom	14
Ovariumcarcinoom in de familie zonder dat een mutatie is vastgesteld	20
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Beleid klinische genetica	23
Verwijscriteria bij ovariumcarcinoom	24
Histologische subtypering voor DNA-onderzoek bij ovariumcarcinoom	32
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Klinisch genetische counseling	38
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Reproductieve vraagstukken	39
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Preconceptionele erfelijkheidsadvisering	40
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Reproductieve opties	41
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Prenatale diagnostiek (PND)	42
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)	43
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie)	44
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Adoptie	45
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Afzien van nageslacht	46
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Anticonceptie	47
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling	48
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Ovariële screening	49
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Effectiviteit van ovariële screening	50
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling	52

Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Preventieve chirurgie	53
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Indicatie	54
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Chirurgie en histopathologie van verwijderde weefsels	55
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Chirurgisch protocol	56
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Histopathologisch protocol	57
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Occulte carcinomen	58
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Rol van uterusextirpatie	60
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Effectiviteit en veiligheid	61
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling	63
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Korte en langetermijneffecten na RRSO	64
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Kortetermijneffecten na RRSO	66
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Leefstijladviezen	67
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Medicatie tegen opvliegers	68
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Psycho-seksuele problemen	72
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Hormonale suppletietherapie bij seksuele problemen	73
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Therapie voor klachten van urogenitale atrofie	74
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Langetermijneffecten: cardiovasculair risico	75
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Invloed RRSO op risico hart- en vaatziekten	76
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Invloed van HST op hart- en vaatziekten na RRSO	78
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid	80
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Screening op verhoogd cardiovasculair risico	81
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - RRSO en osteoporose	82
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg	83
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra	84
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Rol verwijzers in opsporing en signalering	86
Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Patiëntenverenigingen/informatiebronnen	87

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Algemeen

### Algemeen

#### Aanleiding

In 2015 is de eerste richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom in Nederland gepubliceerd. Als gevolg van nieuwe ontwikkelingen en inzichten is er behoefte aan een modulaire update van deze richtlijn. Een delegatie van de oorspronkelijke richtlijncommissie heeft het initiatief genomen tot het maken van de huidige modulaire update van de richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom. De richtlijn betreft het verhoogde risico op epitheliaal ovariumcarcinoom.

#### *Terminologie*

Overal waar in deze richtlijn wordt gesproken over ovariumcarcinoom, zijn ook inbegrepen tubacarcinoom en de eerder gebruikte term primair extraovarieel carcinoom, hetgeen naar alle waarschijnlijkheid ook zijn oorsprong in de tuba heeft.

Als in de richtlijn het woord mutatie wordt gebruikt dan wordt daarmee een pathogene variant bedoeld. Mutatiedraagsters zijn vrouwen bij wie een pathogene variant in het betreffende gen is vastgesteld.

- Als het gaat over een *sporadisch* ovariumcarcinoom, dan wordt bedoeld: één casus met ovariumcarcinoom in een familie, mits bij volledig erfelijkheidsonderzoek geen erfelijke oorzaak is aangetoond.
- Als het gaat over een *familiair* ovariumcarcinoom, dan wordt bedoeld: twee of meer casus zonder

aangetoond erfelijk tumorsyndroom (als regel nadat klinisch-genetisch onderzoek is verricht).

- Als het gaat over een *erfelijk* ovariumcarcinoom, dan wordt bedoeld: een bewezen kiembaanmutatie bij een patiënte met ovariumcarcinoom, passend bij een erfelijk tumorsyndroom.

Deze richtlijn betreft vrouwen met een familiair of erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom en hun eerstegraads verwanten, te weten:

1. Vrouwen met een mutatie in een van de *BRCA1/2*-genen.
2. Vrouwen met een mutatie in genen geassocieerd met een *matig* verhoogd risico op ovariumcarcinoom, zoals een *BRIP1*-, *RAD51C* of *RAD51D*-mutatie en in mindere mate een *PALB2*- en *ATM*-mutatie
3. Vrouwen met een mutatie in één van de mismatch repair genen passend bij het Lynch syndroom, met name *MLH1* en *MSH2*.
4. Vrouwen uit een familie met één of meer verwanten met ovariumcarcinoom waarbij met erfelijkheidsonderzoek geen erfelijke oorzaak is aangetoond.

#### Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. Deze richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse

praktijk van de preventie, diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met erfelijk of familiair ovariumcarcinoom en hun familieleden.

### Doel

Het uiteindelijke doel van deze richtlijn is de preventie van ovariumcarcinoom.

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een erfelijk en familiair ovariumcarcinoom, zoals huisartsen, gynaecologen, chirurgen, klinisch genetici, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, internist-oncologen, verpleegkundig specialisten, physician assistants, seksuologen, maatschappelijk werkers en psychologen.

### Werkwijze werkgroep

Aan de hand van bestaande (internationale) richtlijnen zijn uitgangspunten opgesteld. Daarna zijn knelpunten geformuleerd. De werkgroepleden hebben de knelpunten uitgewerkt; zij raadpleegden en gebruikten daarvoor de literatuur. Op grond van de bevindingen is beleid geformuleerd.

Voor het patiëntenperspectief was in 2014 een afgevaardigde van de BVN (Borstkankervereniging) lid van de werkgroep. In de werkgroep was geen verpleegkundige opgenomen. Wel is de richtlijn op persoonlijke titel door een verpleegkundige meegelezen en is de richtlijn voor commentaar naar V&VN gestuurd (zie hieronder). Ook het verpleegkundige commentaar is verwerkt in de definitieve versie van de richtlijn van 2014. In 2020 heeft een vertegenwoordiger van Olijf de vergaderingen van de richtlijnwerkgroep bijgewoond en is meeleezer geweest.

### Patiëntinformatie

Betrouwbare patiënteninformatie is te vinden op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl).

### Eierstokkanker

Iemand in mijn familie heeft eierstokkanker. Heb ik nu een grotere kans erop?

Ik denk erover om mijn eierstokken en eileiders weg te laten halen

Ik heb eierstokkanker en wil weten of het erfelijk is

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Epidemiologie en etiologie

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Ovariumcarcinoom

Wat is de epidemiologie en de etiologie van erfelijk ovariumcarcinoom?

Bekende genetische predispositiegenen zijn *BRCA1* en *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, Lynch syndroom-geassocieerd ovariumcarcinoom (mismatch repairgenen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), *BRIP1*, *PALB2* en *ATM*. Er wordt aangenomen dat >10% van de ovariumcarcinomen wordt veroorzaakt door een erfelijke aanleg [Arts-de Jong 2016].

Patiënten met ovariumcarcinoom en

- een leeftijd < 60 jaar, of
- een Joodse achtergrond, of
- een voorgeschiedenis van mammacarcinoom, of
- een familieanamnese met mamma- of ovariumcarcinoom.

hebben een relatief hoge kans op *BRCA*-mutatiedragerschap.

De stadiumverdeling voor vrouwen met ovariumcarcinoom op basis van een *BRCA*-mutatie is vergelijkbaar met die bij vrouwen met een sporadisch ovariumcarcinoom. Er zijn enkele studies bekend over de prognose van *BRCA*-geassocieerd ovariumcarcinoom in vergelijking met sporadisch ovariumcarcinoom. De studies van Boyd [2000], Chetrit [2008] en Bolton [2012] laten een betere prognose zien van patiënten met ovariumcarcinoom met een *BRCA*-mutatie in vergelijking met patiënten met sporadisch ovariumcarcinoom. In het algemeen wordt gesuggereerd dat de betere prognose bij *BRCA*-gerelateerd ovariumcarcinoom ten opzichte van sporadisch ovariumcarcinoom verklaard kan worden door een hogere sensitiviteit voor platinum-gebaseerde chemotherapie op basis van het defecte DNA herstelmechanisme bij patiënten met een *BRCA*-mutatie [Vencken 2011]. Er zijn aanwijzingen dat de uitkomst van *BRCA2*-geassocieerd ovariumcarcinoom iets gunstiger is dan voor *BRCA1*-geassocieerd ovariumcarcinoom, hoewel verder onderzoek hiernaar nodig is [Vencken 2013].

Een retrospectieve Europese multicenter studie onder patiënten met ovariumcarcinoom op basis van een mismatch repair-genmutatie passend bij het Lynch syndroom (overwegend het endometrioid histologische subtype), toonde aan dat meer dan 80% van deze patiënten een FIGO I/II stadium had bij diagnose met een betere prognose (het life time risico voor vrouwen met Lynch syndroom op overlijden aan ovariumcarcinoom was 2%), in vergelijking tot de patiënten met ovariumcarcinoom met een *BRCA*-mutatie of sporadisch ovariumcarcinoom (overwegend hooggradig sereus histologisch subtype) [Grindedal 2009]. Een recenter review en ook een Nederlandse retrospectieve studie kwamen tot vergelijkbare uitkomsten [Helder-Woolderink 2016, Woolderink 2018]. Deze bevinding past ook bij de uitkomst dat patiënten met endometrioid-type ovariumcarcinomen een betere overleving hebben in vergelijking met patiënten die een hooggradig sereus carcinoom hebben [Le Page 2018].

In een Zweedse populatiestudie onder patiënten met ovariumcarcinoom kwamen onder de 100 patiënten met ovariumcarcinoom, twee Lynch syndroom mutatie draagsters en 11 *BRCA1/2*-mutatie draagsters voor [Malandar 2006]. Een recente studie bij 1893 vrouwen met ovariumcarcinoom laat een lager percentage

Lynch syndroom mutatie draagsters zien; namelijk 0,5% [Pal 2012]. Andere studies geven aan dat circa 10% van alle ovariumcarcinomen veroorzaakt wordt door kiembaan *BRCA1*- en 2-mutaties en dat dit percentage hoger is indien het hooggradig sereus carcinoom betreft [Schorge 2010].

Voor meer informatie over de histologische subtypering van ovariumcarcinoom en de kans op een erfelijke aanleg wordt verwezen naar de module histologische triage [link]

### **Tubacarcinoom**

Sinds 2000 zijn er sterke aanwijzingen dat de hooggradig sereuze carcinomen ontstaan in het epitheel van de distale tuba, het fimbriële uiteinde, waarna deze kankercellen ofwel in de tuba blijven of (meestal) zich vervolgens implanteren op of in het ovarium en/of het peritoneum [Piek 2001, Kindelberger 2007, Kurmar 2011]. Histologisch onderzoek van preventief verwijderde ovaria heeft nooit een intra-epitheliaal ovariumcarcinoom aan het licht gebracht. In de tubae daarentegen wordt in het fimbriële uiteinde vaker een premaligniteit, namelijk een sereus tubair intra-epitheliaal carcinoom (STIC) gevonden, hetgeen een sterke aanwijzing is dat de maligniteit daar is ontstaan (Piek 2001, Kindelberger 2007). In deze STIC laesies worden dezelfde P53 mutaties gevonden als in het (naastliggende) hooggradig sereus ovarium- of peritoneumcarcinoom [Kindelberger 2007; Kuhn 2012], wat een clonaal verband zeer waarschijnlijk maakt. Daaropvolgend is er onderzoek gedaan naar het aantal mutaties in de STIC laesie en het carcinoom. Uit dit onderzoek blijkt dat dezelfde mutaties gevonden worden in de STIC laesie en het carcinoom, maar dat er in het carcinoom nog extra mutaties aanwezig zijn. Dit is een sterke aanwijzing dat de STIC en het carcinoom clonaal verwant zijn en dat de STIC laesie eerder in het proces van carcinogenese ontstaat [Labidi-Galy 2017]. Deze bevindingen maken dat de oorzaak van tubacarcinoom, ovariumcarcinoom en extra-ovarieel carcinoom dezelfde is, namelijk een tubair-ontstaan hooggradig sereus carcinoom. Sereuze hooggradige carcinomen kunnen ook ontstaan in het epitheel van de uterus (endometrium), maar het is niet aannemelijk dat dit een belangrijke bron is voor het sereuze ovarium- of tubacarcinoom [Roelofsen 2012, Reitsma 2012]. Uit een retrospectieve serie van Vicus [2010] blijkt dat vrouwen met een tubacarcinoom een kans van 30% hebben om draagster te zijn van een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie. Het is aannemelijk dat hier sprake is van een vorm van selectiebias, doordat met name vroege stadia van hooggradig sereus carcinoom herkenbaar zijn als tubacarcinoom, en deze tumoren vaker gediagnostiseerd worden bij patiënten met een familiale belasting of bij wie preventieve chirurgie plaatsvond.

### **Recente ontwikkelingen en inzichten**

Met de komst van Next Generation Sequencing (NGS), waarbij met één DNA test een groot aantal genen kan worden onderzocht, kan het in de toekomst mogelijk worden om meer erfelijke oorzaken op te sporen. Daarnaast zijn er met genoom-brede associatiestudies (GWAS), single-nucleotide polymorphisms (SNPs) geïdentificeerd die geassocieerd zijn met het risico op ovariumcarcinoom [Kuchenbaecker 2017]. De studie van Kuchenbaecker [2017] heeft aangetoond dat een Polygenic Risk Score (18 SNPs) sterk geassocieerd is met het risico op ovariumcarcinoom bij 15252 *BRCA1*- en 8211 *BRCA2*- mutatie draagsters. Met deze PRS-score was het verschil in risico op ovariumcarcinoom meer dan 10% tussen mutatie draagsters met de meest gunstige PRS-score vergeleken met de meest ongunstige PRS-score. Als voorbeeld kan dan het risico om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op 80-jarige leeftijd voor een *BRCA2* mutatie draagster 6% zijn bij een gunstige PRS (10<sup>e</sup> percentiel) score, of 19% bij een ongunstige PRS score (90<sup>e</sup> percentiel).



Momenteel worden deze GWAS en PRS-scores nog niet standaard in de diagnostiek en counseling gebruikt.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- Schorge, Modesitt, Coleman, Cohn, Kauff, Duska, Herzog. SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010 Oct;119(1):7-17.
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S161-92.
- Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poynor EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260-5.
- Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):20-5.
- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012 Jan 25;307(4):382-90.
- Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol.* 2011 Jun;22(6):1346-52. doi: 10.1093/annonc/mdq628. Epub 2011 Jan 12.
- Vencken PM, Reitsma W, Kriege M, Mourits MJ, de Bock GH, de Hullu JA, van Altena AM, Gaarenstroom KN, Vasen HF, Adank MA, Schmidt MK, van Beurden M, Zweemer RP, Rijcken F, Slangen BF, Burger CW, Seynaeve C. Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2036-42. doi: 10.1093/annonc/mdt068. Epub 2013 Mar 29.
- 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.
- Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, et al. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 238-43.
- Pal T, Akbari MR, Sun P, Lee JH, Fulp J, Thompson Z, Coppola D, Nicosia S, Sellers TA, McLaughlin J, Risch HA, Rosen B, Shaw P, Schildkraut J, Narod SA. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2012 Nov 6;107(10):1783-90.
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2654-63. Epub 2012 Jun 18.
- Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21: 134-47
- Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med.* 2008 Dec 2;5(12):e232
- Lund B, Thomsen HK, Olsen J. Reproducibility of histopathological evaluation in epithelial ovarian carcinoma. *Clinical implications. APMIS.* 1991 Apr;99(4):353-8.
- Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Oct;21(4):407-11.

- Risch HA1, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet. 2001 Mar;68(3):700-10. Epub 2001 Feb 15.
- Pal T1, Permuth-Wey J, Betts JA. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer. 2005 Dec 15;104(12):2807-16.
- 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.
- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007 Feb;31(2):161-9.
- Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol. 2011 Jul;42(7):918-31.
- Roelofs T, van Kempen LC, van der Laak JA, van Ham MA, Bulten J, Massuger LF. Concurrent Endometrial Intraepithelial Carcinoma (EIC) and Serous Ovarian Cancer: Can EIC Be Seen as the Precursor Lesion? Int J Gynecol Cancer. 2012 Mar;22(3):457-64.
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Eur J Cancer. 2013 Jan;49(1):132-41.
- Vicus D, Finch A, Cass I, Rosen B, Murphy J, Fan I et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germ line mutations among women with carcinoma of the fallopian tube. Gynecol Oncol 2010; 118:299-302.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Nov 1;108(44):18032-7. Epub 2011 Oct 17.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Risico op ovariumcarcinoom

De penetrantie van een mutatie betreft de leeftijdspecifieke kans op ontwikkeling van ziekte, gegeven de mutatie. De penetrantie voor ovariumcarcinoom voor draagsters van een *BRCA1* of *BRCA2*-mutatie is samengevat in tabel 1. De relatieve risico's en lifetime risico's voor vrouwen uit een erfelijke mamma-/ovariumcarcinoom (H(B)OC)-familie (= zonder mutatie) worden gegeven in tabel 2. De risico's op ovariumcarcinoom voor vrouwen uit families die niet geselecteerd zijn voor mutatiestatus in tabel 3. Voor de Lynch syndroom mutaties zie het overzicht in tabel 4. De penetrantie bij het Peutz-Jeghers syndroom komt aan bod in de paragraaf Peutz-Jeghers syndroom.

In tegenstelling tot mammacarcinoom, waar de leeftijd van het optreden van mammacarcinoom daalt met opeenvolgende geboortecohorten, zijn er voor ovariumcarcinoom vooralsnog geen geboortecohorteffecten gevonden voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters [King 2003 ([2003](#)), Skirnisdottir 2008 ([1960](#)), Litton 2011 ([2011](#)), Simchoni 2006 ([2006](#))].

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. [Science](#) 2003; 302: 643-646

Skirnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. [Int J Cancer](#). 2008 Oct 15;123(8):1897-901.

Litton JK, Ready K, Chen H, et al. Earlier age of onset of *BRCA* mutation-related cancers in subsequent generations. [Cancer](#). 2012 Jan 15;118(2):321-5.

Simchoni, Friedman, Kaufman, et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations in the Ashkenazi Jewish population. [Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2006 Mar 7;103(10):3770-4

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Draagsters van een BRCA1/2-mutatie

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Draagsters BRCA1/2-mutatie' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2007; 10;25(11):1329-33.

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72: 1117-1130.

van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. Breast Cancer Res Treat. 2010;124:643-51.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Lynch syndroom

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Lynch Syndroom' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2011 Jan;12(1):49-55. Epub 2010 Dec 8.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin J, Järvinen J. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
- Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol.* 2001 Oct 15;19(20):4074-80.
- Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):415-21.
- Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75: 141-9.
- Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, Fisher S, Hodgson SV. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Familial Cancer* 2008; 7: 163-72.
- Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *J Med Genet* 2003; 40: 208-13.
- Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations : impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology.* 2004 Jul;127(1):17-25.
- Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrthøj T, Sundé L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2008 Jul 15;123(2):444-9.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304-10.
- Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, Schackert HK, Goergens H, von Knebel Doeberitz M, Goecke TO, Schmiegell W, Büttner R, Moeslein G, Letteboer TG, Gómez García E, Hes FJ, Hoogerbrugge N, Menko FH, van Os TA, Sijmons RH, Wagner A, Kluijdt I, Propping P, Vasen HF. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4409-15.

## Epidemiologie en etiologie en daaraan gekoppeld de module genen met een licht en matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom

### Uitgangsvraag

Wat is het risico op ovariumcarcinoom bij mutatiedraagsters van genen geassocieerd met een matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom (van circa 5-10% tot 80-jarige leeftijd) en de te verwachten leeftijd van diagnose?

### Aanbeveling

Informeer een *RAD51C*-, *RAD51D*-, *BRIP1*-, *PALB2*- en *ATM*-mutatiedraagster dat het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is, maar dat het vanwege het zeldzame voorkomen nog niet goed mogelijk is om een precieze inschatting te maken over het risico op ovariumcarcinoom. De lifetime-risico's per gen zoals weergegeven in de conclusie kunnen hierbij gebruikt worden.

Informeer een *RAD51C*-, *RAD51D*-, *BRIP1*-, *PALB2*- en *ATM*-mutatiedraagster die afkomstig is uit een familie waarin ovariumcarcinoom is voorgekomen dat het risico op ovariumcarcinoom in dat geval hoger wordt ingeschat dan bij een mutatiedraagster uit een familie zónder ovariumcarcinoom.

In het algemeen wordt de diagnose ovariumcarcinoom bij een *RAD51C*-, *RAD51D*-, *BRIP1*-, *PALB2*- en *ATM*-mutatiedraagsters op relatief oudere leeftijd gesteld en wordt het risico vóór 50-jarige leeftijd laag ingeschat.

*Voor het advies en beleid bij *RAD51C*-, *RAD51D*-, *BRIP1*-, *PALB2*- en *ATM*-mutatiedraagsters wordt verwezen naar de richtlijntekst erfelijk en familiair ovariumcarcinoom; het deel counseling van het hoofdstuk preventieve chirurgie.*

*Voor informatie over het Lynch syndroom wordt verwezen naar de richtlijntekst erfelijk en familiair ovariumcarcinoom; in het hoofdstuk Epidemiologie en etiologie; het deel over Lynch syndroom.*

### Overwegingen

Analyse van de 'moderate risk' genen *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, en in mindere mate *PALB2* en *ATM* draagt bij aan de inschatting van het risico op ovariumcarcinoom. Hierbij draagt met name analyse van het *PALB2*-gen ook bij aan de risico-inschatting op mammacarcinoom. Prospectieve follow studies met leeftijdsspecifieke betrouwbare risico-inschattingen op ovariumcarcinoom, zoals die er zijn voor *BRCA*-mutatiedragers, zijn niet beschikbaar voor mutatiedragers van de 'moderate risk' genen. Deze zullen in de nabije toekomst ook niet beschikbaar komen gezien het zeldzame voorkomen van mutaties in de 'moderate risk' genen. Hoe hoog het restrisico op ovariumcarcinoom voor een mutatiedraagster van een 'moderate risk' gen wordt ingeschat is onder andere afhankelijk van in welk gen de mutatie is vastgesteld, de familieanamnese (wel of geen ovariumcarcinoom bij verwanten en op welke leeftijd), of zij orale anticonceptiva heeft gebruikt en de leeftijd van de patiënte. Afhankelijk van het geschatte risico kan een mutatiedraagster van een 'moderate risk' gen verwezen worden naar een gynaecoloog met aandachtsgebied erfelijke kanker voor informatie over de voor- en nadelen van een risico reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) en de timing ervan.

### Onderbouwing

## Achtergrond

Het was al langer bekend dat een mutatie in de genen betrokken bij het Lynch syndroom gepaard gaan met een matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom.

Recente studies hebben mutaties in andere matig verhoogd risicogenen voor ovariumcarcinoom. Het betreft de genen RAD51C, RAD51D en BRIP1 en daarnaast het 'borstkankergen' PALB2 en in mindere mate ATM. Mutaties in deze genen komen veel minder frequent voor bij patiënten met ovariumcarcinoom dan mutaties in de BRCA-genen (Lu, 2019; Kurian, 2017).

## Conclusies

<b>Laag GRADE</b>	<p>Mutaties in RAD51C en RAD51D worden ongeveer 3 tot 14 keer vaker waargenomen in patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met gezonde controles. Voor RAD51C-/RAD51D-mutatiedraagsters wordt het risico op ovariumcarcinoom tot 70-/80-jarige leeftijd tussen 5 en 13% geschat.</p> <p><i>Bronnen:</i> <i>Pavanello, 2020, Peltari, 2012,</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Mutaties in BRIP1 worden 2,5 tot 11 keer vaker waargenomen in patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met gezonde controles. Voor BRIP1-mutatiedraagsters wordt het risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd geschat op ongeveer 6%.</p> <p><i>Bronnen: Pavanello, 2020,</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Mutaties in PALB2 worden ongeveer 2,5 tot 5 keer vaker waargenomen in patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met gezonde controles. Voor PALB2-mutatiedraagsters wordt het lifetime-risico op ovariumcarcinoom tussen 3 en 5% geschat.</p> <p><i>Bronnen: Pavanello, 2020,; Kotsopoulos, 2017; Yang, 2020a</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Mutaties in ATM worden ongeveer 1,5 tot 3 keer vaker waargenomen in patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met gezonde controles. Voor ATM-mutatiedraagsters wordt het lifetime-risico op ovariumcarcinoom op minder dan 3% geschat</p> <p><i>Bronnen: Pavanello, 2020,; Lu, 2019</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat CHEK2-mutatiedraagsters een verhoogd risico op ovariumcarcinoom hebben.</p> <p><i>Bronnen: Pavanello, 2020</i></p>

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het is aannemelijk dat het lifetime-risico op ovariumcarcinoom voor een mutatie draagster van de 'licht tot matig verhoogde risico' genen beduidend hoger is dan bovengenoemde schattingen als ovariumcarcinoom bij naaste verwanten is voorgekomen.</p> <p><i>Bronnen: Yang, 2020a, Yang, 2020b</i></p>
-------------------	---

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies en resultaten

De resultaten worden per gen beschreven.

#### RAD51C:

In de meta-analyse van Pavanello zijn twee op de populatie gebaseerde studies beschreven door Norquist en Song. Hierin beschrijven zij dat mutaties in RAD51C ongeveer drie tot vijf keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom in de algemene populatie vergeleken met gezonde controles (OR=3.4 (95% BI 1,5-7,6) en 5,2 (95% BI 1,1-24)) (Norquist, 2016; Song, 2015). Song beschrijft een cumulatief risico op ovariumcarcinoom tot 70-jarige leeftijd van 5,2% (95% BI 1,1-22) (Song, 2015).

De meta-analyse van Pavanello beschrijft zeven studies waarbij mutaties in RAD51C ongeveer 4 tot 15 keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom uit 'hospital based' of 'family' studies, vergeleken met gezonde controles (OR variërend tussen 4,3 in studie van Suszynska (95% BI 2,5-7,5) en 14,6 in studie van Castera (95% BI 5.3-29.5).

Yang beschrijft 125 families met een RAD51C-mutatie en geeft een geschat lifetime-risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd van 11% (95% BI 6-21), waarbij het lifetime-risico zelfs oploopt tot 32% (95% BI 20-50) bij familiair voorkomen van ovariumcarcinoom bij een zus en moeder rond 50-jarige leeftijd (Yang, 2020b).

In het artikel van Song waren 2 van de 14 mutatie dragers met ovariumcarcinoom ten tijde van de diagnose jonger dan 50 jaar (Song, 2015). Het geschatte cumulatieve risico op ovariumcarcinoom tot 50-jarige leeftijd is 1,3% (95% BI 0,3-6,0). In het artikel van Yang hadden 12 van de 65 patiënten met ovariumcarcinoom en een RAD51C-mutatie een diagnoseleeftijd beneden 50 jaar (Yang, 2020b). Het leeftijdsspecifieke relatieve risico is het hoogst tussen 60 en 69 jaar (RR=13,90 (95% BI 8,45-22,88)).

RAD51D: In de meta-analyse van Pavanello zijn twee population based studies beschreven. De studies van Norquist en Song beschrijven dat mutaties in RAD51D tussen 4,5 en 12 keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom in de algemene populatie vergeleken met gezonde controles met odds ratio's van respectievelijk 10,9 (95% BI 4,6-26) en 12 (95% BI 1,5-90) (Norquist, 2016; Song, 2015). Song beschrijft een risico op ovariumcarcinoom tot 70-jarige leeftijd van 12% (95% BI 1,5-60) (Song, 2015).

De meta-analyse van Pavanello beschrijft 7 studies waarbij mutaties in RAD51D ongeveer 5 tot 12 keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom uit 'hospital based' of 'family' studies vergeleken met gezonde controles (OR variërend tussen 4,8 in de studie van Kurian (95% BI 2,1-10,7) en 11,8 in de studie van Castera (95% BI 1,1-40). Pelttari beschrijft dat de mutatie c.576 +1G>A in RAD51D vaker wordt vastgesteld in patiënten met ovariumcarcinoom die het universiteitsziekenhuis in Helsinki bezochten vergeleken met gezonde controles (OR 7.17(95% BI 0.47-69.10), maar dit verschil is niet significant



waarschijnlijk ten gevolge van het kleine aantal.

Yang beschrijft bij 60 families met een RAD51D-mutatie een geschat lifetime-risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd van 13% (95% BI 7-23), waarbij het geschatte lifetime-risico sterk toeneemt tot 36% (95% BI 23-53) in de situatie dat moeder en een zus ovariumcarcinoom hebben ontwikkeld rond 50-jarige leeftijd (Yang, 2020b).

In het artikel van Song had één van de 12 mutatiedragers met ovariumcarcinoom een diagnoseleeftijd beneden de 50 jaar (Song, 2015). Het geschatte risico op ovariumcarcinoom op 50-jarige leeftijd is 3,0% (95% BI 0,4-21). In het artikel van Yang hadden 6 van de 36 patiënten met ovariumcarcinoom en een RAD51D-mutatie een diagnoseleeftijd beneden 50 jaar (Yang, 2020b). Het leeftijdsspecifieke relatieve risico is het hoogst tussen 50 en 59 jaar (RR=12,54 (95% BI 7,62-20,63)) in de studie van Yang. In de studie van Peltari was de gemiddelde diagnose van ovariumcarcinoom bij RAD51D-mutatiedraagsters 66,5 jaar en varieerde de leeftijd van diagnose tussen 53 en 79 jaar.

BRIP1: In de meta-analyse van Pavanello zijn drie population based studies beschreven. De studies van Norquist en Ramus beschrijven dat mutaties in BRIP1 6 tot 11 keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom in de algemene populatie vergeleken met gezonde controles (Norquist, 2016, Ramus, 2015). De odds ratio's was 6,4 (95% BI 3,8-10,6) in de studie van Norquist en het relatieve risico was 11,2 (95% BI 3.2-34.1) in de studie van Ramus. De studie van Ramus beschrijft een geschat cumulatief risico van 5,8% tot 80-jarige leeftijd (Ramus, 2015). De meta-analyse van Pavanello beschrijft vier studies waarbij mutaties in BRIP1 ongeveer 2,5 tot 5 keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom uit 'hospital based' of 'family' studies vergeleken met gezonde controles (OR variërend tussen 2,62 in de studie van Kurian (95% BI 1,7-3,9) en 4,94 in de studie van Suszynska (95% BI 4,0-6,0). De studie van Lilyquist beschrijft een standardized Risk Ratio(SRR) van 4,99 (95% BI-3,8-6,4). Pavanello beschrijft dat voor BRIP1-mutatiedraagsters het risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd op ongeveer 6% wordt geschat (Pavanello, 2019).

In het artikel van Ramus hadden 2 van de 30 patiënten met ovariumcarcinoom en een BRIP1-mutatie een diagnoseleeftijd beneden 50 jaar (Ramus, 2015).

PALB2: In de meta-analyse van Pavanello zijn drie population based studies beschreven. De studies van Ramus, Norquist en Song beschrijven dat mutaties in PALB2 drie tot vierenhalf keer vaker worden waargenomen in de patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met gezonde controles met odds ratio's van 4,4 (95% BI 2,1-9,1) in de studie van Norquist en 3,0 (95% BI 1.6-5.7) in de studie van Song (Norquist, 2016, Song 2019). Song beschrijft een cumulatief risico op ovariumcarcinoom van 3,2% ((95%BI-1,8-5,7%) tot 80-jarige leeftijd. In de studie van Ramus is er geen significant verschil in frequentie van PALB2-mutaties tussen patiënten met ovariumcarcinoom en controles (Ramus, 2015). De PALB2-varianten c.1592delT, c.2816T>G, c.3113G>A werden daarnaast in de studie van Southey niet significant vaker waargenomen bij patiënten met ovariumcarcinoom vergeleken met controles (Southey, 2016). In de studie van Kotsopoulos is er geen significant verschil in frequentie van PALB2-mutaties tussen patiënten met ovariumcarcinoom en controles (Kotsopoulos, 2017). Yang beschrijft bij 524 families met een PALB2-mutatie een geschat lifetime-risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd van 5% (95% CI 2-10%) (Yang, 2020). Het voorspelde risico is hoger als er ovariumcarcinoom bij verwanten voorkomt, bijvoorbeeld 16% (95% BI 8-28%) voor een vrouw van

wie moeder en zus rond 50-jarige leeftijd ovariumcarcinoom ontwikkelden. Pavanello beschrijft dat voor PALB2-mutatiedraagsters het risico op ovariumcarcinoom tot 80-jarige leeftijd in twee studies op ongeveer 3 en 5% wordt geschat (Pavanello, 2019).

In het artikel van Ramus hadden vier van de negen patiënten met ovariumcarcinoom en een PALB2-mutatie een diagnoseleeftijd beneden 50 jaar (Ramus, 2015). De drie PALB2-mutatiedragers met ovariumcarcinoom in het artikel van Kotsopoulos waren allen 55 jaar of ouder bij diagnose (Kotsopoulos, 2017). Yang beschrijft een geschat risico op ovariumcarcinoom voor PALB2-mutatiedragers tot 50-jarige leeftijd van 0,7% (95% BI 0,3-1) terwijl dit risico hoger wordt ingeschat indien moeder en zus ovariumcarcinoom rond 50-jarige leeftijd hebben gehad (het risico tot 50-jarige leeftijd wordt dan op 2% geschat (95% BI 1-4) (Yang, 2020a).

ATM: In de meta-analyse van Pavanello zijn vijf studies beschreven met een OR tussen 1.69 (95% BI 1.2-2.4) (Kurian, 2017) en 2.85 (95% BI 1.30-6.30) (Lu, 2019). Pavanello beschrijft dat voor ATM-mutatiedraagsters het risico op ovariumcarcinoom op minder dan 3% wordt geschat (Pavanello, 2019).

In het artikel van Lu had één van de 14 ATM-mutatiedraagsters met ovariumcarcinoom een diagnoseleeftijd beneden de 45 jaar (Lu, 2019).

CHEK2: In de studie van Pavanello is beschreven dat er geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op ovariumcarcinoom bij CHEK2-mutatiedraagsters. Data over CHEK2-studies zijn niet in de tabel opgenomen.

### Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de aard van de uitgangsvraag zijn er alleen beschrijvende studies geïncludeerd en hiervoor is overall bewijskracht gegradeerd als laag.

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het leeftijd specifieke risico op ovariumcarcinoom bij mutatie dragers van genen geassocieerd met een matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom?

Patiënten: patiënten (mogelijke mutatie dragers)

Determinant: de genen *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2*, *ATM* en *CHEK2*

Outcome: ovariumcarcinoom

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte incidentie van ovariumcarcinoom een cruciale uitkomstmaat voor de besluitvorming.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via Pubmed), Embase (via Embase.com) en Web of Science is op 4 november 2020 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 404 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: observationele studies, penetrantie onderzoek en zonder taal restrictie. Op basis

van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zes studies definitief geselecteerd.

### Resultaten

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidentie tabellen.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 30-09-2022

Laatst geautoriseerd : 30-09-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### **Referenties**

- Kotsopoulos, J., Sopik, V., Rosen, B., Fan, I., McLaughlin, J. R., Risch, H., . . . Akbari, M. R. (2017). Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Familial Cancer*, 16(1), 29-34. doi:10.1007/s10689-016-9919-z
- Kurian, A. W., Hughes, E., Handorf, E. A., Gutin, A., Allen, B., Hartman, A. R., & Hall, M. J. (2017). Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*, 2017(1), 1-12. doi:10.1200/PO.16.00066
- Lu, H. M., Li, S., Black, M. H., Lee, S., Hoiness, R., Wu, S., . . . Elliott, A. (2019). Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncology*, 5(1), 51-57. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2956
- Pavanello M, Chan IH, Ariff A, Pharoah PD, Gayther SA, Ramus SJ. (2020). Rare Germline Genetic Variants and the Risks of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. Oct 19;12(10):3046.
- Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, Kallioniemi A, Schleutker J, Gylfe A, Aaltonen LA, Leminen A, Heikkilä P, Blomqvist C, Bützow R, Aittomäki K, Nevanlinna H. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet*. 2012 Jul;49(7):429-32. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100852
- Ramus, S. J., Song, H., Dicks, E., Tyrer, J. P., Rosenthal, A. N., Intermaggio, M. P., . . . Gayther, S. A. (2015). Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(11). doi:10.1093/jnci/djv214
- Song, H., Dicks, E., Ramus, S. J., Tyrer, J. P., Intermaggio, M. P., Hayward, J., . . . Pharoah, P. D. P. (2015). Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2901-2907. doi:10.1200/JCO.2015.61.2408
- Southey, M. C., Goldgar, D. E., Winqvist, R., Pylkäs, K., Couch, F., Tischkowitz, M., . . . Milne, R. L. (2016). PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: Data from COGS. *Journal of Medical Genetics*, 53(12), 800-811. doi:10.1136/jmedgenet-2016-103839
- Yang, X., Leslie, G., Doroszk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., . . . Tischkowitz, M. (2020a). Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*, 38(7), 674-685. doi:10.1200/JCO.19.01907
- Yang, X., Song, H., Leslie, G., Engel, C., Hahnen, E., Auber, B., . . . Antoniou, A. C. (2020b). Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*. doi:10.1093/jnci/djaa030

# Ovariumcarcinoom in de familie zonder dat een mutatie is vastgesteld

## Uitgangsvraag

Wat is het risico op ovariumcarcinoom bij familieleden, wanneer ovariumcarcinoom in de familie voorkomt zonder dat met DNA-onderzoek een mutatie is vastgesteld?

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij het inschatten van het risico op ovariumcarcinoom in families waarbij geen erfelijke aanleg is aangetoond, predictiemodellen kunnen worden gebruikt die gevalideerd zijn in families waar ovariumcarcinoom voorkomt. Een voorbeeld hiervan is het model beschreven door Jervis [2015], hetgeen verwerkt is in recente versies van BOADICEA/CanRisk.[Carver2021]

## Overwegingen

Bij het vóórkomen van ovariumcarcinoom is genetisch onderzoek noodzakelijk om het risico op ovariumcarcinoom voor verwanten te kunnen bepalen.

Er is reden voor verwijzing naar een klinisch geneticus indien een 1e graads verwant ovariumcarcinoom heeft gehad en bij dit familielid nog geen genetisch onderzoek heeft plaats gevonden. Het heeft sterk de voorkeur dat het familielid met ovariumcarcinoom als eerste wordt verwezen

Indien 2 of meer verwanten ovariumcarcinoom hebben gehad is verwijzing naar klinische genetica geïndiceerd om een advies voor de familieleden te geven.

## Onderbouwing

### Conclusies

Indien er géén familiale of erfelijke belasting is, heeft een Nederlandse vrouw 1% kans om voor haar 80<sup>e</sup> en 1,3% om voor het 90<sup>e</sup> levensjaar ovariumcarcinoom te ontwikkelen.

[www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)

Er zijn aanwijzingen dat voor vrouwen met één eerstegraads verwant (moeder of zus) met ovariumcarcinoom uit een familie *zonder aangetoonde mutatie*, het relatieve risico op ovariumcarcinoom rond de 1.9 ligt (95%CI: 1.0-4.0) ofwel ongeveer tweemaal verhoogd is. Het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom is dan, vertaald naar de Nederlandse situatie, tussen 2 en 3%. Lee 2006, Jervis 2015.

Er zijn aanwijzingen dat bij vrouwen met twee eerstegraads verwanten met ovariumcarcinoom uit een familie *zonder aangetoonde mutatie* het risico op ovariumcarcinoom circa driemaal verhoogd is. Het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom kan oplopen tot ~4.5%. Jervis 2015.

In geval van familiair voorkomen van mammacarcinoom zonder ovariumcarcinoom in de familie, en *zonder aangetoonde mutatie*, hebben vrouwen géén verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Kauff 2005.

## Samenvatting literatuur

### Inleiding

Er zijn families met een of meer vrouwelijke verwanten met ovariumcarcinoom, met of zonder verwanten met mammacarcinoom, waarin geen genetische oorzaak (een mutatie in het *BRCA1/2*-gen of in een ander gen) kan worden aangetoond. Bij gezonde familieleden kan dan geen voorspellend DNA-onderzoek worden uitgevoerd, aangezien immers bij de patiënt(en) geen mutatie is aangetoond.

*Ovariumcarcinoomrisico bij één of meer ovariumcarcinomen in de familie (BRCA-status negatief):*

Voor de inschatting van het risico op ovariumcarcinoom bij het familiair voorkomen van ovariumcarcinoom, is het noodzakelijk dat genetisch onderzoek is verricht. Bij de studie van Lee [2006] zijn data weergegeven van 310 vrouwen met ovariumcarcinoom waarvan 84% *BRCA1* negatief en 16% niet getest was. Bij 881 eerstegraads verwanten werden 13 ovariumcarcinomen waargenomen, terwijl er 7 verwacht waren (SIR 1.9 (95% CI: 1.0-4.0). Recentere data over het risico op ovariumcarcinoom bij eerstegraads verwanten van vrouwen met ovariumcarcinoom zijn niet beschikbaar. Jervis (2015), heeft een onderzoek gepubliceerd waarin BOADICEA model is gevalideerd voor het inschatten van de levenskansen op het krijgen van ovariumcarcinoom. De schattingen van BOADICEA voor vrouwen met een eerstegraad verwante (moeder, zus, of beiden) met ovariumcarcinoom zijn vergeleken met de observaties uit een Brits cohort van 1548 vrouwen met ovariumcarcinoom en hun verwanten. Op basis van de gegevens uit het cohort zijn de kansen voor een vrouw met een moeder of een zus met ovariumcarcinoom op de leeftijd van 65 en 50 ongeveer verdubbeld ten opzichte van het populatie risico. Als een vrouw zowel een moeder als een zus met ovariumcarcinoom op de leeftijd van 65 en 50 heeft, dan is haar eigen kans om ovariumcarcinoom te ontwikkelen verdrievoudigd. Inmiddels is het artikel van Jervis verwerkt in BOADICEA model en nu toegankelijk gemaakt doormiddel van de reken-tool CanRisk. Hiermee kan een inschatting gemaakt worden op het risico op ovariumcarcinoom in de situatie waarin er géén mutatie bekend is en er wel een familiale belasting voor ovariumcarcinoom bestaat.

Het levenslange risico op ovariumcarcinoom indien 1 verwant ovariumcarcinoom heeft gehad zonder dat er een erfelijke aanleg is aangetoond wordt op < 3% geschat. Er is in die situatie in het algemeen geen reden voor verwijzing naar een gynaecoloog.

Het levenslange risico op ovariumcarcinoom indien 2 verwanten ovariumcarcinoom hebben gehad zonder dat er een erfelijke aanleg is aangetoond kan, afhankelijk van de graad van verwantschap rond 5% of hoger worden ingeschat. Of het individuele restrisico op ovariumcarcinoom voor familieleden rond 5% of hoger wordt ingeschat kan berekend worden met CanRisk/BOADICEA. In die situatie kan op een poli klinische genetica advies worden gegeven voor de familieleden.

*Risico op ovariumcarcinoom als er ook mammacarcinoom in de familie voorkomt:*

Over de situatie dat er in een familie zonder aantoonbare *BRCA*-mutatie, naast ovariumcarcinoom ook mammacarcinoom voorkomt, zijn geen data bekend. Indien er in een *BRCA*-mutatie-negatieve familie zowel mamma- als ovariumcarcinoom is voorgekomen, dan lijkt het aannemelijk dat het risico op ovariumcarcinoom vastgesteld kan worden zonder rekening te houden met het vóórkomen van mammacarcinoom in de familie. Een dergelijke familie kan eventueel verder geanalyseerd worden om mutaties in de zeldzamere genen vast te stellen die geassocieerd zijn met een licht of matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom, bijvoorbeeld *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2* en *ATM*.

Kauff [2005] beschrijft 199 verwanten uit *BRCA*-mutatie-negatieve families waar alleen mammacarcinoom voorkomt, dus geen ovariumcarcinoom. Na follow-up op basis van 2534 vrouwjaren in 165 families werden 19 nieuwe gevallen van mammacarcinoom gediagnosticeerd, terwijl er 6,07 werden verwacht (SIR = 3.13, 95%CI: 1.9-4.9), en één geval van ovariumcarcinoom, terwijl er 0,7 werden verwacht (SIR = 1.52, 95%CI: 0.02-8.5). Deze resultaten suggereren dat vrouwen uit *BRCA*-mutatie-negatieve families maar met familiair mammacarcinoom, zonder gevallen van ovariumcarcinoom, geen verhoogd risico hebben op ovariumcarcinoom.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Referenties

- Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, Roberts J, Ruston R, Walter FM, Tischkowitz M, Easton DF, Antoniou AC. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Mar;30(3):469-473.
- Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Harrington P, Baynes C, et al. A risk prediction algorithm for ovarian cancer incorporating BRCA1, BRCA2, common alleles and other familial effects. *J Med Genet.* 2015;52(7):465-75
- Kauff ND, Mitra N, Robson ME, Hurley KE, Chuai S, Goldfrank D, Wadsworth E, Lee J, Cigler T, Borgen PI, Norton L, Barakat RR, Offit K. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 21;97(18):1382-4.
- 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.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Beleid klinische genetica

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.



## Verwijscriteria bij ovariumcarcinoom

### Uitgangsvraag

Wanneer is er reden voor klinisch genetisch onderzoek bij patiënten met ovariumcarcinoom of bij een eerstegraads verwant?

Welke genen dienen minimaal getest te worden bij patiënten met ovariumcarcinoom?

### Aanbeveling

- Verricht bij alle patiënten met ovariumcarcinoom, ongeacht het histologische type, diagnoseleeftijd en familieanamnese, onderzoek naar een mutatie in de genen die ovariumcarcinoom kunnen veroorzaken, waarbij de genen BRCA1 en BRCA2 minimaal dienen te worden onderzocht en de genen BRIP1, RAD51C, RAD51D en PALB2 zeer wenselijk dienen te worden onderzocht. Dit geldt uitdrukkelijk niet voor borderline ovariumtumoren. Indien de familieanamnese hier aanleiding toe geeft kan er reden zijn voor diagnostiek naar het Lynch syndroom.
- Verricht bij voorkeur DNA-onderzoek in de tumor (tumor DNA-test) bij alle vrouwen met ovariumcarcinoom, onder voorwaarde dat de kwaliteit van de tumortest vergelijkbaar is aan analyse in bloed. Indien geen materiaal beschikbaar is voor een tumortest dient een bloedonderzoek aangeboden te worden.
- De diagnostiek bij vrouwen met ovariumcarcinoom is weergegeven in onderstaand schema 'genetisch onderzoek bij ovariumcarcinoom'.
- Verwijs vrouwen met een ovariumcarcinoom ongeacht het histologische type, diagnoseleeftijd en familieanamnese, naar klinische genetica indien een pathogene mutatie in BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C, RAD51D of PALB2 bij tumor DNA-test is vastgesteld óf als een tumortest niet mogelijk was.
- Verwijs (eerstegraads) verwanten van vrouwen met een ovariumcarcinoom ongeacht het histologische type, diagnoseleeftijd en familieanamnese, naar klinische genetica indien bij het familielid met ovariumcarcinoom geen erfelijkheidsonderzoek kan plaats vinden of plaats heeft gevonden.
- Verwijs (eerstegraads) verwanten naar klinische genetica indien bij een familielid een erfelijke aanleg is vastgesteld (onder andere een pathogene mutatie in BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2 of één van de Lynch syndroom genen).

### Overwegingen

Bij de richtlijnontwikkeling in 2015 is een systematische internationale literatuursearch verricht door de richtlijnwerkgroep hetgeen geresulteerd heeft in een publicatie van een meta-analyse in the European Journal of Cancer. De meta-analyse beschrijft dat de algemene kans op een kiembaanmutatie in één van de BRCA-genen bij vrouwen met epitheliaal ovariumcarcinoom meer dan 10% is (Arts-de Jong, 2016). Recente studies met tumor DNA-onderzoek uit Leiden (De Jonge, 2018) en Nijmegen (Vos, 2020) tonen een percentage van kiembaan BRCA-mutaties aan in ~10% en > 15%.

Bij een populatiestudie beschreven door Alsop et al. (Alsop, 2012), werd DNA-onderzoek verricht bij 1.001 vrouwen met niet-mucineus epitheliaal ovariumcarcinoom, en werd in 14,1% een BRCA1- of 2-mutatie gevonden. Zhang (2011) liet een vergelijkbaar percentage zien (13,3%) bij 1.342 vrouwen met ovariumcarcinoom. De gemiddelde leeftijd van diagnose ovariumcarcinoom in de studie van Alsop was bij



vrouwen met een BRCA1-mutatie 53,4 jaar, bij vrouwen met een BRCA2-mutatie 59,8 jaar, en bij vrouwen zonder mutatie 60,5 jaar (Alsop, 2012). Omdat de gemiddelde leeftijd van ontstaan van ovariumcarcinoom bij BRCA2-mutatiedraagsters nauwelijks verschilt van de leeftijd van optreden van sporadisch ovariumcarcinoom zal het instellen van een leeftijdscriterium als reden voor verwijzing ertoe leiden dat BRCA2-mutatie draagsters vaak gemist worden. De studies van Alsop (Alsop, 2012) en Zhang (Zhang, 2011) geven het leeftijdsspecifieke percentage van vrouwen met een BRCA-mutatie binnen de geteste groep van vrouwen met ovariumcarcinoom weer, samengevat in tabel 1. De kans op een BRCA-mutatie bij vrouwen met ovariumcarcinoom ouder dan 60 jaar is meer dan 8%.

	% van vrouwen met een BRCA1- of BRCA2-mutatie	
Leeftijd	Alsop, 2012	Zhang, 2011
<40	15,6%	11,0%
41-50	24,2%	24,0%
51-60	17,2%	13,0%
>60	8,3%	8,4%

*Tabel 1. Overzicht van het vóórkomen van een kiembaanmutatie in BRCA1 of BRCA2 bij vrouwen met ovariumcarcinoom in verschillende leeftijdsgroepen.*

In de studie van Alsop heeft 44% van de BRCA-mutatiedraagsters geen positieve familieanamnese. Een positieve familieanamnese heeft een lage sensitiviteit voor het herkennen van een erfelijke aanleg en is dus geen absoluut criterium om vrouwen met een BRCA-mutatie te herkennen. In de studies van Zhang en Alsop blijkt dat de kans op het vinden van een BRCA-kiembaanmutatie bij een vrouw met een negatieve familieanamnese nog 7,9% respectievelijk 8,3% bedraagt. De Nederlandse studie van Vos (Vos, 2020) beschrijft dat er bij 48% van de vrouwen met ovariumcarcinoom en een kiembaan BRCA-mutatie voorafgaand aan hun diagnose ovariumcarcinoom geen aanleiding was voor erfelijkheidsonderzoek op basis van de familiegeschiedenis.

Het is bekend dat het percentage BRCA-mutaties sterk samenhangt met het histologische type ovariumcarcinoom. In de module histologische triage bij ovariumcarcinoom wordt dit beschreven.

Niet alleen BRCA-mutaties zijn van belang bij het erfelijkheidsonderzoek bij patiënten met ovariumcarcinoom. Een recente meta-analyse toont aan dat bij ~2,5 % van de patiënten met ovariumcarcinoom mutaties in de genen RAD51C, RAD51D, BRIP1 of PALB2 betrokken zijn (Pavanello, 2020), terwijl een mutatie in één van de vier genen betrokken bij het Lynch syndroom aanwezig is bij ~0.6% van de patiënten met ovariumcarcinoom (Pavanello, 2020). Bij een mutatie in deze genen is het risico op ovariumcarcinoom matig verhoogd, zie module genen met licht en matig verhoogd risico op ovariumcarcinoom ([link toevoegen na publicatie](#)) en richtlijntekst over Lynch syndroom. [link naar RLDB: erfelijk en familiair ovariumcarcinoom-Lynch syndroom](#). Een mutatie in ATM-gen gaat gepaard met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom en komt voor bij ~0.6-0,9% van de patiënten met ovariumcarcinoom (vijf studies beschreven in Pavanello, 2020).

Bij het afwegen welke genen onderzocht dienen te worden bij patiënten met ovariumcarcinoom spelen onder andere kans op een mutatie, eventuele therapeutische consequenties en mogelijkheid voor preventieve maatregelen bij familieleden een rol. De werkgroep is van mening dat vanwege de mogelijkheid van familieonderzoek, het zeer wenselijk is dat bij vrouwen met epitheliaal ovariumcarcinoom naast de BRCA-

genen ook de genen RAD51C, RAD51D, BRIP1 en PALB2 worden onderzocht. Gezien het weinig frequent vóórkomen van een mutatie in de Lynch syndroom genen is het niet waarschijnlijk dat standaard diagnostiek naar het Lynch syndroom doelmatig zal zijn. Op indicatie (bijvoorbeeld bij een positieve familieanamnese) kan onderzoek naar het Lynch syndroom (directe analyse van de 4 Lynch syndroom genen, immunohistochemie van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 of microsatelliet instabiliteitsanalyse) worden verricht.

### **Wanneer naar Klinische Genetica verwijzen bij (familiaal) voorkomen van ovariumcarcinoom?**

Het antwoord op de vraag wanneer er reden is voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur hangt af van welk genetisch onderzoek (in de tumor of in bloed) er bij het familielid met ovariumcarcinoom reeds heeft plaatsgevonden.

Er is reden voor verwijzing naar klinische genetica indien er geen DNA-onderzoek bij de vrouw met ovariumcarcinoom heeft plaatsgevonden. Bij voorkeur wordt de vrouw met ovariumcarcinoom zelf verwezen omdat bij haar de diagnostiek zal plaatsvinden. Indien diagnostiek bij de vrouw met ovariumcarcinoom niet mogelijk is, kan DNA-onderzoek met het uitgebreide panel van genen bij eerstegraads verwanten plaatsvinden.

Indien met de tumor DNA-test een pathogene variant is aangetoond, is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur. Bij voorkeur bestaat het DNA-onderzoek bij patiënten met ovariumcarcinoom uit analyse van de genen BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1 en PALB2. In het verleden heeft de analyse bestaan uit onderzoek van BRCA1 en BRCA2. Indien BRCA-diagnostiek niet afwijkend is geweest in het verleden, dan wordt verwijzing voor uitbreiding van diagnostiek doorgaans niet nodig geacht. De kans op een pathogene mutatie in één van de andere acht genen (RAD51C/D, BRIP1, PALB2, MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6) wordt voor hen namelijk laag ingeschat (<3%) (Pavanello, 2020). Er is wel reden om deze patiënten (opnieuw) te verwijzen naar klinische genetica bij de hieronder genoemde situaties.

Er zijn drie situaties waarbij er reden is een vrouw met ovariumcarcinoom of haar familielid te verwijzen naar de klinische genetica zelfs als kiembaan of tumor-DNA-onderzoek van de BRCA-genen niet afwijkend was;

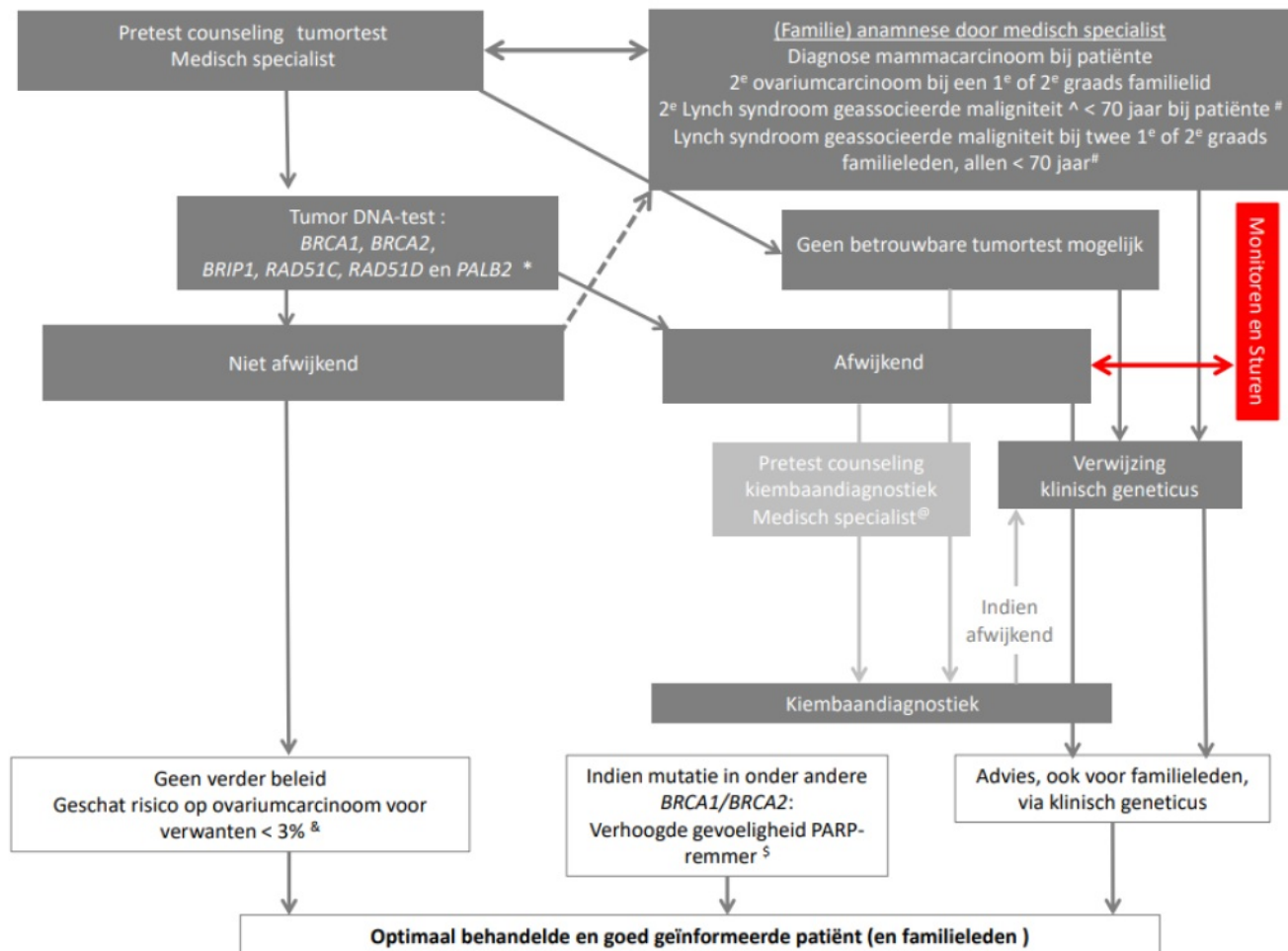
1. Bij de patiënte met ovariumcarcinoom wordt mammacarcinoom vastgesteld of is in het verleden mammacarcinoom voorgekomen. In dat geval kan er reden zijn van analyse van meer genen die bij een mutatie het risico op borst- en eierstokkanker verhogen.
2. In het geval dat twee 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads verwanten ovariumcarcinoom hebben gehad. In dat geval is er reden om diagnostiek te verrichten van BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1 en PALB2 indien mogelijk bij alle familieleden met ovariumcarcinoom. Afhankelijk van de beschikbare familieleden voor bloedonderzoek en bewaard gebleven tumorweefsel, zal deze diagnostiek verder worden ingezet om een advies aan de familieleden te kunnen geven.
3. Er is een positieve familieanamnese passend bij het Lynch syndroom (zie in onderstaand schema over genetisch onderzoek bij ovariumcarcinoom) en er heeft geen diagnostiek naar het Lynch syndroom plaatsgevonden. De klinisch geneticus beoordeelt in dat geval bij wie in de familie het beste diagnostiek naar het Lynch syndroom kan plaatsvinden.

Ter preventie van ovariumcarcinoom is het van groot belang dat een erfelijke aanleg in een familie wordt vastgesteld zodat presymptotisch DNA-onderzoek bij familieleden kan plaatsvinden en mutatiedragers in aanmerking komen voor een Risico Reducerende Salpingo-Oöphorectomie (RRSO). Machanda beschrijft dat een RRSO al kosteneffectief is in postmenopauzale vrouwen met een cumulatief lifetime-risico van 5% of meer

en bij premenopauzale vrouwen met lifetime-risico van meer dan 4% (Machanda 2018).

Het is voor de herkenning van families met een erfelijke aanleg belangrijk dat niet alleen degenen die nu ovariumcarcinoom hebben, maar ook de vrouwen die in het verleden ovariumcarcinoom hebben gehad of, indien degene met ovariumcarcinoom overleden is, de eerstegraads mannelijke en vrouwelijke verwanten van vrouwen met ovariumcarcinoom in aanmerking komen voor DNA-onderzoek. Nu bij veel vrouwen met ovariumcarcinoom eerst DNA-onderzoek in de tumor plaatsvindt en er alleen reden is voor verwijzing naar klinische genetica bij een afwijkende tumoruitslag en/of een positieve familieanamnese zal het aantal verwijzingen in belangrijke mate afnemen (tot 80%). Daarom wordt ingeschat dat er genoeg ruimte zal ontstaan om de eerstegraads verwanten van vrouwen met ovariumcarcinoom in het verleden op het klinisch genetisch spreekuur te zien.

Schema over genetisch onderzoek bij ovariumcarcinoom



\*Uitbreiding met de Lynch syndroom genen is mogelijk. Ook is het mogelijk dat de tumortest wordt uitgebreid met IHC MMR eiwitten of een MSI marker.

^Lynch syndroom geassocieerde maligniteit: Colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom, dunne darmcarcinoom, galwegcarcinoom, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom (conform richtlijn erfelijke darmkanker)

# Indien tumortest geen IHC MMR eiwitten of een MSI marker bevat

\$ Indicatie voor PARP-remmer is afhankelijk van adviezen van de commissie ter beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) en aan verandering onderhevig.

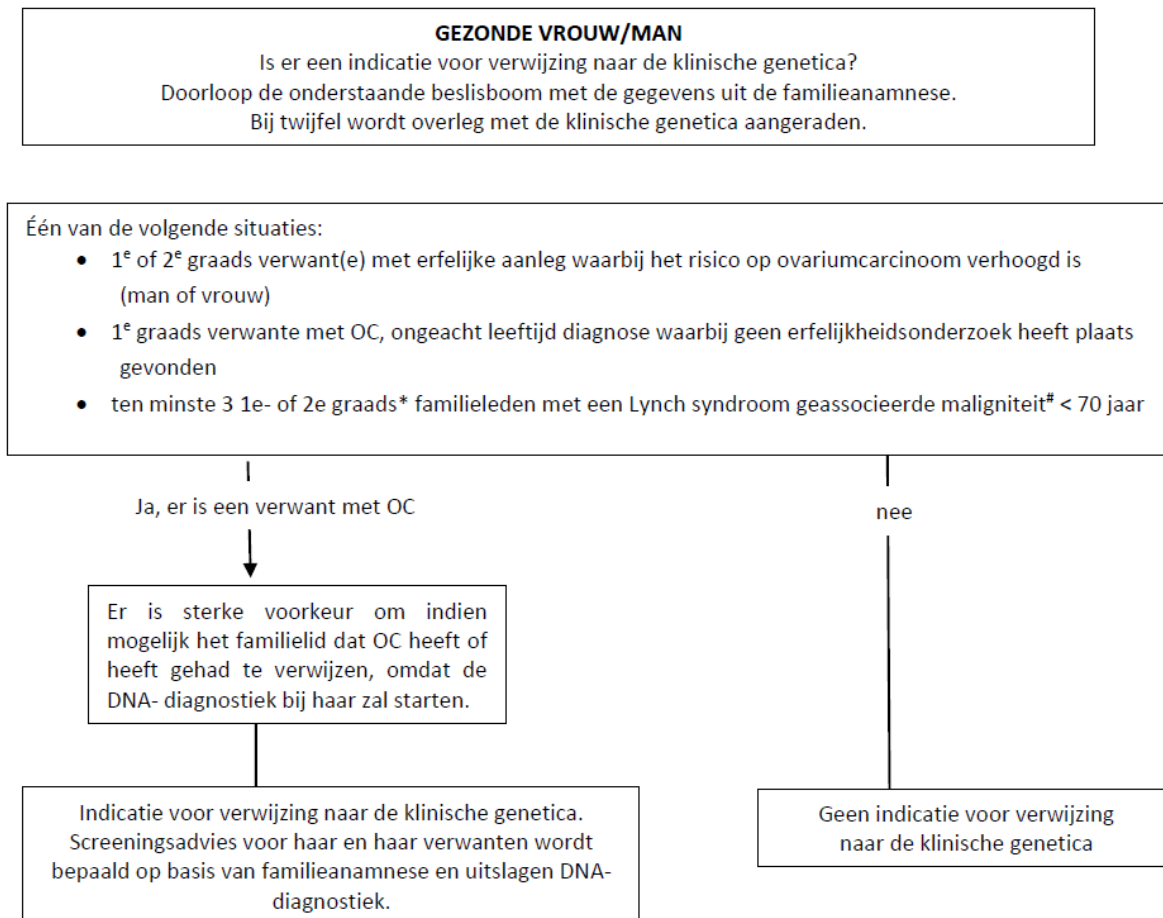
@ Kiembaandiagnostiek door niet-klinisch geneticus vergt scholing. & zie algemene richtlijntekst hoofdstuk 2.2.4. Ovariumcarcinoom in de familie zonder dat een mutatie is vastgesteld.

& zie algemene richtlijntekst hoofdstuk 2.2.4. Ovariumcarcinoom in de familie zonder dat een mutatie is vastgesteld.

Onderstaand zijn de verwijscriteria weergegeven waarbij rekening is gehouden met of er wel of niet reeds tumor DNA-onderzoek heeft plaatsgevonden en wanneer er reden is voor verwijzing voor familieleden indien de vrouw met ovariumcarcinoom zelf niet verwezen kan of wil worden.

Essentieel is dat de patiënte en de huisarts geïnformeerd worden over de uitslag van genetische (tumor) diagnostiek en de eventuele adviezen voor familieleden.

Zie voor praktische informatie over tumor DNA-onderzoek [www.tumorfirst.nl/toolbox](http://www.tumorfirst.nl/toolbox).



### Flowchart 1 Indicaties voor verwijzing naar klinische genetica

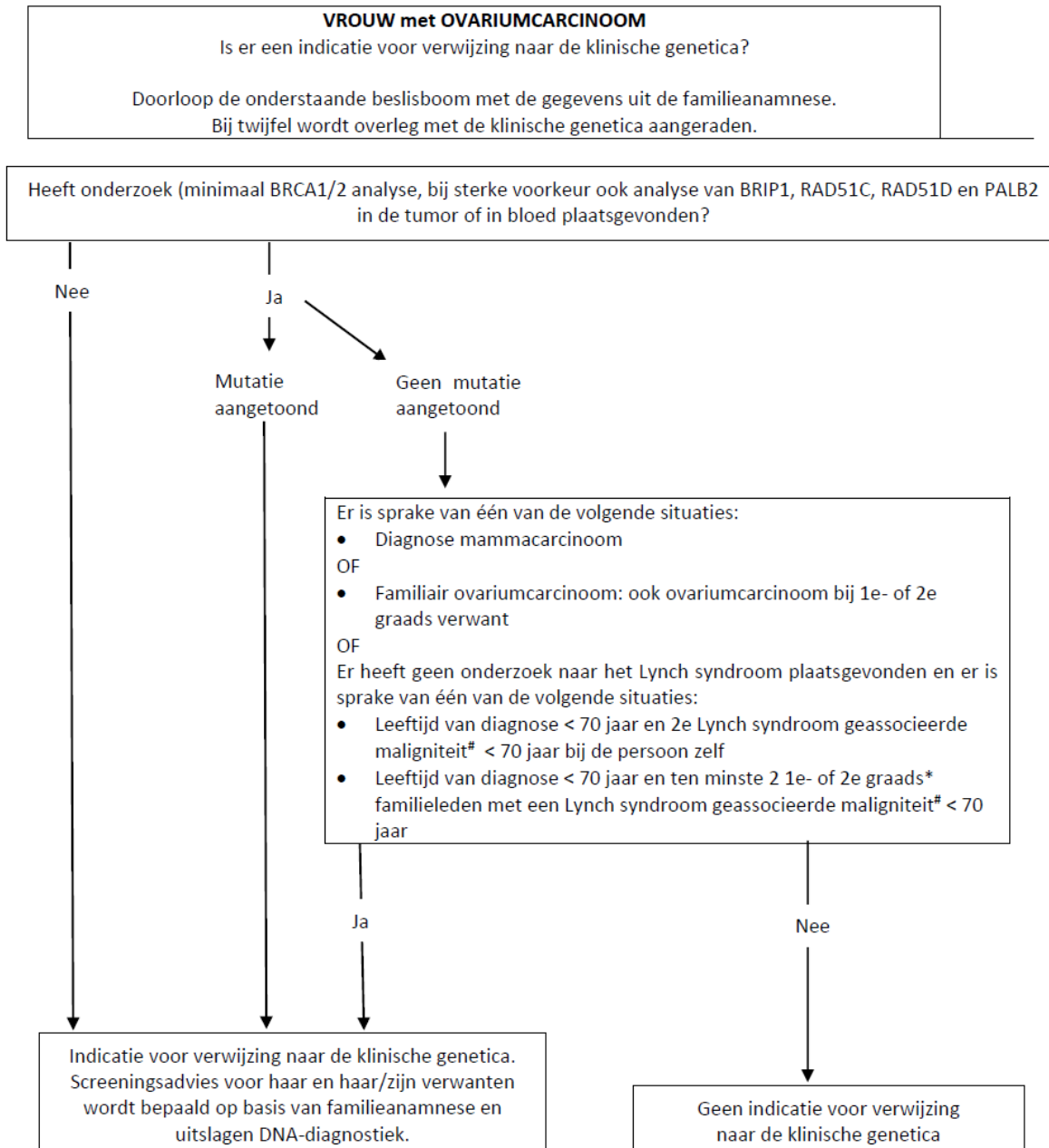
Iemand **zonder ovariumcarcinoom** in de voorgeschiedenis, komt voor verwijzing naar klinische genetica in aanmerking als deze voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit flowchart 1.

OC: ovariumcarcinoom

\*1<sup>e</sup> graads verwanten; kinderen, broers/zussen, ouders

\*2<sup>e</sup> graads verwanten: kleinkinderen grootouders, tantes en ooms, kinderen van broers/zussen.

# Lynch syndroom geassocieerde maligniteit(en): colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom dunne darm carcinoom, galwegcarcinoom maagcarcinoom ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom



*Flowchart 2 Indicaties voor verwijzing naar klinische genetica*

Iemand **met ovariumcarcinoom** komt voor verwijzing naar de klinische genetica in aanmerking als deze voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit flowchart 2.

OC: ovariumcarcinoom

\*1<sup>e</sup> graads verwanten; kinderen, broers/zussen, ouders

\*2<sup>e</sup> graads verwanten: kleinkinderen, grootouders, tantes en ooms, kinderen van broers/zussen

# Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten: colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom dunne darm carcinoom, galwegcarcinoom maagcarcinoom ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom

## Onderbouwing

### Achtergrond

In de richtlijntekst van 2015 was opgenomen dat er bij iedere vrouw met epitheliaal ovariumcarcinoom reden is voor genetisch onderzoek. Sindsdien zijn er nieuwe diagnostische mogelijkheden, namelijk DNA-onderzoek in de tumor. Daarnaast is er behoefte aan verwijscriteria voor gezonde familieleden als er ovariumcarcinoom in de familie is voorgekomen en DNA-onderzoek bij het aangedane familielid niet heeft plaatsgevonden. Dat vraagt om nieuwe afspraken wanneer er reden is voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur.

### Samenvatting literatuur

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

### Zoeken en selecteren

In de databases Medline en Embase is op 21 oktober 2021 gezocht naar studies over genetic testing bij patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom of een eerstegraads verwant. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 32 treffer op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: epitheliaal ovariumcarcinoom en genetic testing in de Nederlandse setting. Er zijn geen studies die voldoen aan de selectiecriteria. Zodoende zijn de aanbevelingen gebaseerd op de overwegingen van de werkgroep.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-09-2022

Laatst geautoriseerd : 30-09-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Epub 2012 Jun 18. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4180.

Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJ, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;61:137-45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.009.

de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, Ter Haar NT, Baalbergen A, Bos MEMM, Kagie MJ, Vreeswijk MPG, Gaarenstroom KN, Kroep JR, Smit VTHBM, Bosse T, van Wezel T, van Asperen CJ. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):600-611. doi:



10.1016/j.jmoldx.2018.05.005.

Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Dolinsky JS, Couch FJ, Goldgar DE. 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 Nov;147(2):375-380. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.030.

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. doi: 10.1093/jnci/djx265.

Norquist BM, Harrell MI, Bradley MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernards SS, Casadei S, Yi Q, Burger RA, Chan JK, Davidson SA, Mannel RS, DiSilvestro PA, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Swisher EM, Birrer MJ. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):482-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.

Pavanello M, Chan IH, Ariff A, Pharoah PD, Gayther SA, Ramus SJ. Rare Germline Genetic Variants and the Risks of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 19;12(10):3046. doi: 10.3390/cancers12103046. PMID: 33086730; PMCID: PMC7589980.

Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020 May 2;13(1):50. doi: 10.1186/s13048-020-00654-3.

Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, van Altena AM, Sie AS, Ouchene H, Willems RW, Nagtegaal ID, Jongmans MCJ, Mensenkamp AR, Woldringh GH, Bulten J, Leter EM, Kets CM, Simons M, Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N; OPA Working Group. Universal Tumor DNA BRCA1/2 Testing of Ovarian Cancer: Prescreening PARPi Treatment and Genetic Predisposition. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Feb 1;112(2):161-169. doi: 10.1093/jnci/djz080.

Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, Fan I, Bradley L, Shaw PA, Narod SA. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):353-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.

## Histologische subtypering voor DNA-onderzoek bij ovariumcarcinoom

### Uitgangsvraag

Is triage voor tumor DNA-test (minimaal BRCA1/2) middels histologische subtypering doelmatig?

### Aanbeveling

Verricht een tumor DNA-test bij alle patiënten met ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of carcinoom ter plaatse van het peritoneum, ongeacht het histologische type.

### Overwegingen

Het concept van pathologietriage voor klinische genetische consultatie op basis van tumorspecifieke eigenschappen is niet nieuw en conceptueel gelijk aan de huidige werkwijze voor het selecteren van patiënten met verhoogde kans op het Lynch syndroom (LS). Dit gebeurt door het reflexmatig testen van mismatch repair (MMR) -eiwitexpressie op colorectaal- en endometriumcarcinomen (CRC en EC) met of zonder microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse. In geval van MLH1/PMS2 expressieverlies vindt aansluitend analyse plaats van promoter hypermethylering van *MLH1*. Bij deze triage wordt geen onderscheid gemaakt op histologisch CRC- of EC-subtype, ondanks beschreven associaties met histologische kenmerken. Deze associaties zijn echter te zwak en te weinig reproduceerbaar om te integreren in deze LS-triage. Bij de nu voorstaande landelijke implementatie van reflexmatige tumor DNA-test (minimaal BRCA1/2-genen) op alle ovariumcarcinomen is de vraag gerechtvaardigd of histologische subtypering hierin moet worden verwerkt. Om deze vraag goed te beantwoorden is kennis van de huidige classificatie van het ovariumcarcinomen relevant.

### Classificatie ovariumcarcinomen

Het ovariumcarcinoom is een verzamelnaam van een heterogene groep tumoren die histologisch, moleculair en klinisch van elkaar verschillen. Borderline ovariumtumoren behoren niet tot de groep carcinomen, en zijn niet geassocieerd met mutaties in BRCA- of Lynch-genen (Prat 2005). In de afgelopen 20 jaar zijn enkele zeer belangrijke inzichten ontstaan, die maken dat de huidige classificatie van ovariumcarcinomen zeer robuust is (Kobel 2010). Ten eerste is duidelijk geworden dat het laaggradig sereus carcinoom (LGSC) en het hooggradig sereus carcinoom (HGSC) verschillende entiteiten zijn, en niet een continuüm. Een tweede belangrijk inzicht is dat het HGSC een brede architecturale variëteit heeft en zich niet beperkt tot papillaire groei (vandaar dat de term “papillair” ook is verdwenen uit de nomenclatuur). Als laatste zijn aanvullende IHC geïmplementeerd (met name PAX8, WT1, p53, PR, NapsineA) ter ondersteuning van de classificatie van ovariumcarcinoom subtype. Deze inzichten hebben geresulteerd in de huidige geldende World Health Organization (WHO-) classificatie 2020, waarbij vijf epitheliale ovariumcarcinomen worden onderscheiden; LGSC, Endometrioid-type Ovariumcarcinoom (EnOC), HGSC, clearcell carcinoom (CCC) en mucineus-type ovariumcarcinoom (MC). Deze vijf hoofdgroepen ovariumcarcinomen hebben niet alleen een verschillend morfologie en IHC-markerprofiel, maar ook een verschillende moleculaire achtergrond en prognose (Le Page 2018).



	HGSC	CCC	EnOC	MC	LGSC
Geschatte verdeling	~70%	~10%	~10%	~5%	~5%
Precursor	Sereus tubair intraepitheliaal carcinoom (STIC)	Endometriose, adenofibroma	Endometriose, adenofibroma	Teratoma, adenoma-borderline-carcinoma sequence.	Adenoma-borderline-carcinoma sequence.
Geassocieerde genetisch syndroom	HBOC (BRCA1/2)	LS	LS	-	-
Moleculair profile	<i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> <i>HRD</i>	<i>ARID1a</i> <i>PIK3CA</i> <i>CTNNB1</i> <i>MMRd/MSI</i>	<i>PTEN</i> <i>CTNNB1</i> <i>ARID1a</i> <i>PPPR2R1A</i> <i>MMRd/MSI</i> <i>POLE</i>	<i>KRAS</i> <i>Her2ampl</i>	<i>BRAF</i> <i>KRAS</i>
IHC profile	WT1 + PAX8+ p53abn	WT1 -, PAX8+ NapsinA + PR -	WT1- PAX8 +/- PR + p53abn 10%	WT1 – PR -	WT1+ PAX8+ p53wt

*Tabel 1: deze tabel geeft een overzicht van de vijf meest dominante histologische subtypen ovariumcarcinoom met daarbij kenmerkende precursorafwijking, IHC en moleculair profiel en prognose. IHC=immunohistochemie, LS=Lynch Syndroom.*

### Zeldzame histologische subtype

Naast de vijf dominante ovariumcarcinoom subtypen, worden er ook enkele zeldzamere ovariumcarcinomen erkend, zoals onder andere: ovarieel carcinosarcoom (een metaplastisch hooggradig carcinoom), mixed epitheliaal carcinoom en on-/gedifferentieerd carcinoom. Samen betreft dit <1% van alle ovariumcarcinomen en deze tumoren zijn vrijwel allemaal TP53-mutant en vaak lastig te differentiëren van HGSC.

### Vóórkomen BRCA-1/-2 varianten per histologisch subtype

Vanuit de kennis over de carcinogenese (precursor STIC), het moleculaire landschap van het HGSC (~40-50% homologe recombinate deficiënt, HRD) (Ciriello ;Patch) en de beschreven frequentie van somatische en kiembaan BRCA1/2-varianten (20-30%) (De Jonge 2018; Vos 2020) is duidelijk dat de tumor DNA-test in elk geval uitgevoerd moet worden op HGSC. Hierbij moeten uiteraard ook alle tumoren waarbij het histologische subtype onduidelijk is of waarbij het HGSC in de differentiaal diagnose staat (eg. Hooggradig endometrioid-type ovariumcarcinoom (HGENOC), ongedifferentieerd carcinoom, mixed-epitheliaal carcinoom en carcinosarcoom) worden meegenomen.

Voor overige typen ovariumcarcinoom CCC, LG-EnOC, MC en LGSC, is geen directe aanleiding voor een associatie met somatische of kiembaan varianten in de BRCA-genen. Dit is gebaseerd op de carcinogenese (precursor: endometriose en of cystadenoom-borderline tumoren) alsmede op de kennis over het moleculaire landschap (geen HRD beschreven in deze subtypen). Tumor DNA-test op deze overige typen

ovariumcarcinoom (gebruikmakend van WHO-2020 classificatie) is nog weinig verricht; in twee Nederlandse prospectieve studies werd respectievelijk 0% (N=0/8) en 1% (N=1/81) kiembaan *BRCA* variaties gevonden. De “outlier” in de studie van Vos et al., was een CCC-subtype maar hierbij heeft geen pathologierevisie plaatsgevonden.

De associatie tussen *BRCA*-status en histologische subtypen is in oudere studies ook beoordeeld. Een belangrijk nadeel in de huidige interpretatie van deze studies is dat er gebruik is gemaakt van de oude tumorclassificatie (WHO 2004 of ouder). In deze context wordt met name de studie van Alsop et al., vaak gerefereerd, waar in 16,6% *BRCA*-kiembaanmutaties werden gevonden in “sereus carcinoom” (118/709). Het is aannemelijk dat dit met name HGSC betroffen, echter in deze studie werd geen onderscheid gemaakt tussen HGSC en LGSC. Bij de gerapporteerde EnOC, CCC/mixed-epitheliale tumoren waren de percentages *BRCA*-kiembaanmutaties lager (resp. 8,4 en 6,3%). Na revisie bleken 9/10 EnOC met *BRCA*-mutatie misgeclassificeerde HGSC (bevestigd middels IHC) en 1/10 was aanvullende IHC niet mogelijk. In alle CCC (4/4) met een *BRCA*-kiembaanmutatie werd bij revisie met IHC (HNF1b negatief) de diagnose aangepast naar HGSC. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de *BRCA*-kiembaandraagsters met ovariumcarcinoom feitelijk allemaal van het sereuze subtype waren en hoogstwaarschijnlijk allemaal HGSC.

Samenvattend zijn er in de literatuur relatief weinig *BRCA*-testen verricht bij patiënten met CCC, LG-EnOC, MC en LGSC, maar wordt het beeld bevestigd dat deze groep geen duidelijk verhoogde kans heeft op kiembaan *BRCA*-1/-2-mutaties. Voor andere HRD-genen is dit nog onvoldoende onderzocht, maar gelet op het ontbreken van bewijs voor HRD-profielen in laaggradige tumoren is dit niet waarschijnlijk.

## Afweging

Voor de beoordeling van de pathogeniciteit van varianten is een gezamenlijke beoordeling van een Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP) en Laboratorium Specialist Klinische Genetica (LSKG) noodzakelijk. Voor de Nederlandse situatie is momenteel het voorstel dat er een tumor DNA-test wordt uitgevoerd op alle ovariumcarcinomen. Van iedere patiënt met ovariumcarcinoom wordt tumorweefsel ingestuurd en er wordt onafhankelijk van histologisch subtype getest. Voor dit scenario pleit dat dit een relatief “eenvoudige” routing oplevert, waarbij centrale revisie door een gynaecopatholoog niet noodzakelijk is om de indicatie voor DNA-onderzoek te stellen. De kans dat hierbij ovariumcarcinoompatiënten onterecht niet getest worden, is uiterst klein geworden. Daar staat tegenover dat er ook een groep tumoren getest wordt (20-25%) waarvoor de kans uiterst klein is dat deze behoren tot het Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) syndroom, maar niet nul (Witjes et.al 2021).

Centrale revisie door een gynaecopatholoog en prospectief de opbrengst van tumor DNA-onderzoek bijhouden in de verschillende subtypen van ovariumcarcinoom zou dit kennishiaat in kunnen vullen en zal laten zien of er pathogene varianten in *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* of *PALB2* gevonden worden (eventueel met aanvullende LOH-analyse) in CCC, LG-EnOC, MC en LGSC en hoe vaak.

Een in 2020 gestart KWF-onderzoeksproject gaat antwoord geven op de vraag of het doelmatig is om de tumor DNA-test (met minimaal *BRCA1/2*-analyse) reflexmatig uit te voeren op alle histologische subtypen ovariumcarcinoom.

## Kennislacunes

Unbiased prospectieve data over kans op *BRCA1/2*- en matig risicomutaties in patiënten met alle typen epitheliaal ovariumcarcinoom.

## Onderbouwing

### Achtergrond

In de richtlijntekst van 2015 was opgenomen dat er bij iedere vrouw met epitheliaal ovariumcarcinoom reden is voor genetisch onderzoek. Hierbij werd DNA geïsoleerd uit perifere bloed om te testen voor de aanwezigheid van mutaties in genen die betrokken kunnen zijn bij erfelijke vormen van ovariumcarcinoom (minimaal BRCA1/2)).

Sindsdien zijn er technologische ontwikkelingen die het mogelijk maken om een mutatieanalyse uit te voeren op DNA geïsoleerd uit op formaline gefixeerde tumoren. Deze nieuwe technologische optie (vanaf nu **tumor DNA-test** genoemd) omvat een analyse van minimaal de BRCA-1 en -2-genen, maar kan uitgebreid worden met andere genen tot een zogenaamd genenpaneel. (Inter)nationale studies hebben in de afgelopen jaren aangetoond dat de sensitiviteit en specificiteit van de tumor DNA-test vergelijkbaar is met de op perifere bloed gebaseerde kiembaantesten (gouden standaard). Directe kiembaantest, aan te vragen na pretestcounseling door klinische hoofdbehandelaar is ook een optie.

De tumor DNA-test geeft meerwaarde voor de patiënt, omdat hierbij naast eventuele kiembaanvarianties ook somatische varianten kunnen worden gedetecteerd die in het geval van BRCA- (BRCAst Cancer) varianten prognostische en predictieve informatie bevatten, hetgeen invloed kan hebben op therapiekeuze.

Somatische varianten worden bij de bloedtest niet gedetecteerd. Een belangrijk voordeel is dat de tumor DNA-test ingezet kan worden om patiënten te kunnen voorselecteren op een verhoogde kans op BRCA-kiembaanmutaties en de verwijzing naar de klinische genetici doelmatiger te laten verlopen. Alleen die vrouwen met een positieve tumor DNA-test (naar schatting ongeveer 20% van de vrouwen met epitheliaal ovariumcarcinoom) is verwijzing naar de klinisch geneticus geïndiceerd. Daarnaast blijft uiteraard verwijzing geïndiceerd bij een positieve familieanamnese (zie module verwijscriteria), onafhankelijk van testresultaten. In geval de ovariumcarcinoom patiënt is overleden kan een DNA-test in bewaard gebleven (operatie)weefsel worden ingezet om in retrospect te testen op de aanwezigheid van pathogene varianties (uitgestelde diagnostiek op het opgeslagen paraffine materiaal) in het belang van familieleden. Hierbij wordt- indien beschikbaar - DNA geïsoleerd uit *normaal*/weefsel en niet uit tumoreweefsel, zodat de kiembaan wordt onderzocht.

Sinds augustus 2020 wordt, met steun van het KWF Kankerbestrijding (KWF), multidisciplinair gewerkt aan de landelijke implementatie om deze vorm van tumor DNA-test 'first' te implementeren voor alle ovariumcarcinoompatiënten in Nederland.

Het inregelen van deze 'tumor first' test triage vraagt om een aantal organisatorische aanpassingen in het zorgpad. Het is de bedoeling dat uiteindelijk alle vrouwen met een epitheliaal ovariumcarcinoom, ongeacht leeftijd en histologisch type, een DNA-test op hun tumormateriaal krijgen aangeboden.

### Samenvatting literatuur

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

### Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is de volgende PICO opgesteld:

P: patiënt met ovariumcarcinoom

I: sBRCA test na triage o.b.v. histologische subtypering

C: sBRCA zonder triage o.b.v. histologische subtyperin  
O: % sBRCA gediagnosticeerd, % sBRCA gemist

In de databases Medline en Embase is op 21 oktober 2021 gezocht naar studies over triage. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde vier treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: epitheliaal ovariumcarcinoom en triage in de Nederlandse setting. Er zijn geen studies die voldoen aan de selectiecriteria. Zodoende zijn de aanbevelingen gebaseerd op de overwegingen van de werkgroep. Een in 2020 gestart KWF-onderzoeksproject gaat antwoord geven op de vraag of het doelmatig is om de tumor DNA- test (met minimaal BRCA1/2-analyse) reflexmatig uit te voeren op alle histologische subtypes ovariumcarcinoom.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-09-2022

Laatst geautoriseerd : 30-09-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
- Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1127-33. doi: 10.1038/ng.2762.
- de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, Ter Haar NT, Baalbergen A, Bos MEMM, Kagie MJ, Vreeswijk MPG, Gaarenstroom KN, Kroep JR, Smit VTHBM, Bosse T, van Wezel T, van Asperen CJ. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):600-611
- Kobel 2010 Köbel M, Kalloger SE, Santos JL, Huntsman DG, Gilks CB, Swenerton KD. Tumor type and substage predict survival in stage I and II ovarian carcinoma: insights and implications. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):50-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.029
- Le Page C, Rahimi K, Köbel M, Tonin PN, Meunier L, Portelance L, Bernard M, Nelson BH, Bernardini MQ, Bartlett JMS, Bachvarov D, Gotlieb WH, Gilks B, McAlpine JN, Nachtigal MW, Piché A, Watson PH, Vanderhyden B, Huntsman DG, Provencher DM, Mes-Masson AM. Characteristics and outcome of the COEUR Canadian validation cohort for ovarian cancer biomarkers. *BMC Cancer*. 2018 Mar 27;18(1):347. doi: 10.1186/s12885-018-4242-8.
- Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, Nones K, Cowin P, Alsop K, Bailey PJ, Kassahn KS, Newell F, Quinn MC, Kazakoff S, Quek K, Wilhelm-Benartzi C, Curry E, Leong HS; Australian Ovarian Cancer Study Group, Hamilton A, Mileschkin L, Au-Yeung G, Kennedy C, Hung J, Chiew YE, Harnett P, Friedlander M, Quinn M, Pyman J, Cordner S, O'Brien P, Leditschke J, Young G, Strachan K, Waring P, Azar W, Mitchell C, Traficante N, Hendley J, Thorne H, Shackleton M, Miller DK, Arnau GM, Tothill RW, Holloway TP, Semple T, Harliwong I, Nourse C, Nourbakhsh E, Manning S, Idrisoglu S, Bruxner TJ, Christ AN, Poudel B, Holmes O, Anderson M, Leonard C, Lonie A, Hall N, Wood S, Taylor DF, Xu Q, Fink JL, Waddell N, Drapkin R, Stronach E, Gabra H, Brown R, Jewell A, Nagaraj SH, Markham E, Wilson PJ, Ellul J, McNally O, Doyle MA, Vedururu R, Stewart C, Lengyel E, Pearson JV, Waddell N, deFazio A, Grimmond SM, Bowtell DD. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):489-94. doi: 10.1038/nature14410.
- Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005 Aug;36(8):861-70. doi:

10.1016/j.humpath.2005.06.006.

Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, van Altena AM, Sie AS, Ouchene H, Willems RW, Nagtegaal ID, Jongmans MCJ, Mensenkamp AR, Woldringh GH, Bulten J, Leter EM, Kets CM, Simons M, Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N; OPA Working Group.

Universal Tumor DNA BRCA1/2 Testing of Ovarian Cancer: Prescreening PARPi Treatment and Genetic Predisposition. J Natl Cancer Inst. 2020 Feb 1;112(2):161-169. doi: 10.1093/jnci/djz080.

Witjes VM, van Bommel MHD, Ligtenberg MJL, Vos JR, Mourits MJE, Ausems MGEM, de Hullu JA, Bosse T, Hoogerbrugge N. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis, Gynecologic Oncology 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.072>

# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Klinisch genetische counseling

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- Vodermaier A, Esplen MJ, Maheu C. Can self-esteem, mastery and perceived stigma predict long-term adjustment in women carrying a BRCA1/2-mutation? Evidence from a multi-center study. *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):305-11.
- Hamilton R, Hurley KE. Conditions and consequences of a BRCA mutation in young, single women of childbearing age. *Oncol Nurs Forum*. 2010 Sep;37(5):627-34.
- den Heijer M, Seynaeve C, Vanheusden K, Duivenvoorden HJ, Vos J, Bartels CC, Menke-Pluymers MB, Tibben A. The contribution of self-esteem and self-concept in psychological distress in women at risk of hereditary breast cancer. *Psychooncology*. 2011 Nov;20(11):1170-5.
- Heshka JT, Palleschi C, Howley H, Wilson B, Wells PS. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med*. 2008 Jan;10(1):19-32.
- Pasacreta JV. Psychosocial issues associated with genetic testing for breast and ovarian cancer risk: an integrative review. *Cancer Invest*. 2003;21(4):588-623. Review.
- den Heijer M, Vos J, Seynaeve C, Vanheusden K, Duivenvoorden HJ, Tilanus-Linthorst M, Menke-Pluymers MB, Tibben A. The impact of social and personal resources on psychological distress in women at risk for hereditary breast cancer. *Psychooncology*. 2012 Feb;21(2):153-60.
- Koehly LM, Peters JA, Kuhn N, Hoskins L, Letocha A, Kenen R, Loud J, Greene MH. Sisters in hereditary breast and ovarian cancer families: communal coping, social integration, and psychological well-being. *Psychooncology*. 2008 Aug;17(8):812-21.
- Sherman KA, Kasparian NA, Mireskandari S. Psychological adjustment among male partners in response to women's breast/ovarian cancer risk: a theoretical review of the literature. *Psychooncology*. 2010 Jan;19(1):1-11.
- den Heijer M, Seynaeve C, Vanheusden K, Duivenvoorden HJ, Bartels CC, Menke-Pluymers MB, Tibben A. Psychological distress in women at risk for hereditary breast cancer: the role of family communication and perceived social support. *Psychooncology*. 2011 Dec;20(12):1317-23.
- van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, van der Meer CA, Klijn JG, van Geel BN, Burger CW, Wladimiroff JW, Tibben A. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3867-74.
- Hallowell N, Arden-Jones A, Eeles R, Foster C, Lucassen A, Moynihan C, Watson M. Communication about genetic testing in families of male BRCA1/2 carriers and non-carriers: patterns, priorities and problems. *Clin Genet*. 2005 Jun;67(6):492-502.
- Liede A, Karlan BY, Baldwin RL, et al. Cancer incidence in a population of Jewish women at risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1570-1577.
- Strømsvik N1, Råheim M, Oyen N, Gjengedal E. Men in the women's world of hereditary breast and ovarian cancer--a systematic review. *Fam Cancer*. 2009;8(3):221-9. Epub 2009 Jan 23.
- Wiseman M, Dancyger C, Michie S. Communicating genetic risk information within families: a review. *Fam Cancer*. 2010 Dec;9(4):691-703. Review.
- Vos J, Jansen AM, Menko F, van Asperen CJ, Stiggelbout AM, Tibben A. Family communication matters: the impact of telling relatives about unclassified variants and uninformative DNA-test results. *Genet Med*. 2011 Apr;13(4):333-41.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Reproductieve vraagstukken

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Preconceptionele erfelijkheidsadvisering

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Preconceptionele erfelijkheidsadvisering' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Staton AD, Kurian AW, Cobb K, Mills MA, Ford JM. Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA1/2 mutation carriers. Fam Cancer. 2008;7(2):179-86.

Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, Lee JH, Zhao X, Friedman S, Yi S, Mayer J. High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 2010 Oct;25(10):2543-50. doi: 10.1093/humrep/deq207. Epub 2010 Aug

Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. Fam Cancer. 2010 Mar;9(1):9-14.

Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C, Savona C, Bancroft E, Evans DG, Eeles R, Lavery S, Watson M. Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis. Eur J Hum Genet. 2012 Jan;20(1):4-10.

Lavery SA1, Aurell R, Turner C, Castello C, Veiga A, Barri PN, Winston RM. Preimplantation genetic diagnosis: patients' experiences and attitudes. Hum Reprod. 2002 Sep;17(9):2464-7.

Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr [34], 87-90, 2005.

Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. Mol Hum Reprod. 2007 Feb;13(2):95-101



## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Reproductieve opties

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Prenatale diagnostiek (PND)

Bij Prenatale Diagnostiek (PND) komt de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand. PND is een techniek die plaatsvindt in de vroege zwangerschap. Doel van dit onderzoek is om de zwangerschap te beëindigen in geval de foetus de genmutatie heeft. Immers, als het paar alsnog zou besluiten een zwangerschap van een vrouwelijke foetus die de mutatie draagt toch door te laten gaan, is de toekomstige dochter van het paar als "minderjarige" getest en is haar recht op een autonome keuze om wel of niet DNA onderzoek te doen naar de genmutatie ('recht om niet te weten') geschonden [Borry 2009 ([2009](#))].

Indien het paar besluit te laten onderzoeken of de foetus belast is met de bij een van hen beiden bestaande genmutatie, bestaat de diagnostiek in geval van een *BRCA*-mutatie uit twee delen. Eerst wordt bij een zwangerschapsduur van ongeveer 8 weken het geslacht van de foetus bepaald door bloed van de zwangere vrouw te onderzoeken. Indien het een foetus van het mannelijk geslacht betreft, wordt geen verdere diagnostiek uitgevoerd. De achtergrond is dat mannen met een *BRCA*-mutatie een veel lager risico hebben op kanker dan vrouwen met een dergelijke mutatie. Indien het een foetus van het vrouwelijk geslacht is, kan het paar besluiten een vlokkentest te laten uitvoeren. Dit onderzoek vindt plaats tussen 11 en 13 weken zwangerschapsduur en hierbij wordt onderzocht of de foetus draagster is van de bekende genmutatie [Cobben 2002 ([2002](#))].

In het geval van dragerschap van een genmutatie in een van de Lynch syndroom genen, als oorzaak van het erfelijk ovariumcarcinoom of andere tumoren, wordt de geslachtsbepaling in moederlijk bloed niet gedaan (immers het gaat hierbij tevens om een hoog risico op darmkanker en andere maligniteiten) maar wordt in geval van PND direct een vlokkentest gedaan.

PND kan met elke gynaecoloog in een Universitair Medisch Centrum waar PND faciliteiten aanwezig zijn, besproken worden. PND wordt alleen verricht als de ouders bereid zijn tot abortus provocatus in het geval van een aangedane foetus.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

[Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and Professional Policy Committee \(PPPC\) of the European Society of Human Genetics \(ESHG\) Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. \*Eur J Hum Genet.\* 2009 Jun;17\(6\):711-9.](#)

[Cobben JM, Bröcker-Vriends AH, Leschot NJ; Prenatal diagnosis for hereditary predisposition to mammary and ovarian carcinoma--defining a position. \*Ned Tijdschr Geneesk\* 2002;146\(31\): 1461-5, 2002.](#)

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Pre-implantatie genetische test (PGT)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. *Fam Cancer*. 2010 Mar;9(1):9-14.

Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, Lee JH, Zhao X, Friedman S, Yi S, Mayer J. High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2010 Oct;25(10):2543-50. doi: 10.1093/humrep/deq207. Epub 2010 Aug

Julian-Reynier C, Chabal F, Frebourg T, Lemery D, Noguès C, Puech F, Stoppa-Lyonnet D. Professionals assess the acceptability of preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for managing inherited predisposition to cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4475-80.

Fortuny D, Balmaña J, Graña B, et al. Opinion about reproductive decision making among individuals undergoing BRCA1/2 genetic testing in a multicentre Spanish cohort. *Hum Reprod*. 2009 Apr;24(4):1000-6.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie)

Wanneer een toekomstige ouder besluit om het doorgeven van de mutatie te voorkomen, kan ook gekozen worden voor een zwangerschap met donorgameten. Wanneer de toekomstige moeder de mutatiedraagster is, kan een zwangerschap alleen tot stand gebracht worden via een IVF-procedure met donoreicellen. Wanneer de toekomstige vader de mutatiedrager is, kan via donor semen een zwangerschap tot stand worden gebracht. Het is niet bekend hoe vaak in Nederland dit verzoek gedaan wordt [Cameron 1989 ([1989](#))].

Zwangerschapswens met donorgameten kan in principe in elk centrum voor voortplantingsgeneeskunde besproken worden, maar er is een beperkt aanbod en derhalve lange wachtlijsten voor donorgameten.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Cameron IT, Rogers PA, Caro C, Harman J, Healy DL, Leeton JF. Oocyte donation: a review. Br J Obstet Gynaecol. 1989 Aug;96(8):893-9.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Adoptie

Sommige paren waarvan één drager is van een mutatie voor late onset kanker, zullen besluiten af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen [Quinn 2010a (2010)]. Hoe vaak mutatiedraagsters, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van eigen kinderen en om die reden kiezen voor adoptie, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en de ervaring van patiënten met deze keuze-optie. Iedere volwassene in Nederland mag een adoptieprocedure starten. Het samen adopteren van een kind is alleen mogelijk voor gehuwden. In alle andere gevallen is sprake van een één-ouderadoptie. De partner kan in een later stadium partneradoptie aanvragen. Verder mogen de aanvragers op het moment van aanmelding niet ouder zijn dan 45 jaar. Onder bepaalde omstandigheden kan een uitzondering gemaakt worden. Het leeftijdsverschil tussen de oudste ouder en het kind mag niet meer dan 40 jaar bedragen. Een aanvrager van 42 jaar bijvoorbeeld komt alleen in aanmerking voor adoptie van kinderen die op het moment van voorstel twee jaar of ouder zijn. Er wordt een medische verklaring gevraagd. Voor voorwaarden en de procedure zie: <http://www.adoptie.nl/m/home/mn/1/>.

Counseling en voorlichting over mogelijkheden en voorwaarden voor adoptie gebeurt in centra voor voortplantingsgeneeskunde. Adoptie is alleen mogelijk indien de wensouders jonger zijn dan 45 jaar.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, Lee JH, Zhao X, Friedman S, Yi S, Mayer J. High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 2010 Oct;25(10):2543-50. doi: 10.1093/humrep/deq207. Epub 2010 Aug

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Afzien van nageslacht

Hoe vaak mutatiedraagsters, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van nageslacht en om die reden kiezen voor kinderloosheid, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en ervaring van patiënten met deze keuze-optie.

Voor vrouwen met een erfelijke aanleg voor een verhoogde kans op kanker zijn de reproductieve opties divers: 'niets doen' en het verhoogde risico accepteren, prenatale diagnostiek (PND), pre-implantatie genetische test (PGT), zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie), adoptie en het afzien van nageslacht.

De werkgroep is van mening dat vrouwen gecounseld moeten worden om hun kinderwens – indien mogelijk – te vervullen vóór het risico op ovariumcarcinoom stijgt. De werkgroep is van mening dat er geen indicatie is voor eicelvitricatie voorafgaand aan risico reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO), gezien de lage kans op zwangerschap en de hoge kosten van deze procedure, naast het beperkte risico op ovariumcarcinoom per jaar in de jaren tot aan vervullen van kinderwens. Indien de kinderwens nog niet is vervuld of het gezin niet voltooid, wordt aangeraden RRSO uit te stellen tot na het voltooien van de kinderwens.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Anticonceptie

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Anticonceptie' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3831-6.

Bosetti C1, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. Int J Cancer. 2002 Nov 20;102(3):262-5.

Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010 Aug;46(12):2275-84. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018. Epub 2010 May 27

Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Aug;11(8):1197-207.

Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. Contraception. 2011 Mar;83(3):211-7.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Counseling' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia . J Natl Cancer Inst Monogr [34], 87-90, 2005.

Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. Mol Hum Reprod. 2007 Feb;13(2):95-101

Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, De Palma R, Kahraman S, Iacobelli M, Trengia V, Caserta D, Bonu MA, Borini A, Baldi M. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. Hum Reprod 2006;21:670-84.

Petersen GM. Genetic testing and counselling in familial adenomatous polyposis. Oncology (Williston. Park) 10[1], 89-94, 1996

Lynch HT, Lemon S, Smyrk T, et al. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an extended family with MSH2 mutation. Am J Gastroenterol 91[12], 2489-93, 1996.

Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. Fam Cancer. 2010 Mar;9(1):9-14.

Hershberger PE, Pierce PF. Conceptualizing couples' decision making in PGD: emerging cognitive, emotional, and moral dimensions. Patient Educ Couns. 2010 Oct;81(1):53-62.

Brandt AC, Tschirgi ML, Ready KJ et al. Knowledge, attitudes and clinical experience of physicians regarding preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancer predisposition syndromes. Fam Cancer 2010 Sep;9(3):479-87



## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Ovariële screening

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Effectiviteit van ovariële screening

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Effectiviteit van ovariële screening' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

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

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.

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.

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.

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.

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.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijnen database worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Counseling ovariële screening' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

De Hullu JA, Kets CM, Massuger LF, Ligtenberg ML, van Ham MA, Hoogerbrugge N. Familial history of ovarian carcinoma: policy. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2392.

De Bock GH, Hesselink JW, Roorda C, De Vries J, Hollema H, Jaspers JP, Kok T, Werker PM, Oosterwijk JC, Mourits MJ. Model of care for women at increased risk of breast and ovarian cancer. Maturitas 2012 Jan;71(1):3-5

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Preventieve chirurgie

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Indicatie

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Indicatie' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- 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.
- 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
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

## **Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Chirurgie en histopathologie van verwijderde weefsels**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Chirurgisch protocol

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Chirurgisch protocol](#)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):132-41.

Kenkhuis MJ, de Bock GH, Oude Elferink P, Arts HJ, Oosterwijk JC, Jansen L, Mourits MJ. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 2010, Jul;66(3):310-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.018. Epub 2010 Apr 21.

Manchanda R, Drapkin R, Menon U. There is a need for routine peritoneal cytology at RRSO. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):149-50.

Landon G, Stewart J, Deavers M, Lu K, Sneige N. Peritoneal washing cytology in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomies: a 10-year experience and reappraisal of its clinical utility. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):683-6.

Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):610-4.



# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Histopathologisch protocol

## Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Histopathologisch protocol](#)' in de bijlagen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan;76(1):45-50
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):230-6
- Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Jul;29(4):310-4.
- Mehra K, Mehrad M, Ning G, Drapkin R, McKeon FD, Xian W, Crum CP. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jan 1;3:625-34.
- Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol.* 2010 Sep;17(5):293-302.
- Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75
- Wethington SL, Park KJ, Soslow RA et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Nov;23(9):1603-11.
- Carlson JW, Miron A, Jarboe EA et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4160-5.
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(1):132-41.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Occulte carcinomen

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Occulte carcinomen' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA 2006; 296: 185-92.
- Evans JP, Green RC. Direct to Consumer Genetic Testing; Avoiding a Culture War. Genetics in Medicine 11(8):568. 2009.
- Callahan MJ, Crum CP et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3985-90.
- Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304(9):967-75
- 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.
- Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. Gynecol Oncol. 2002 Oct;87(1):52-6.
- Rabban JT, Barnes M, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009 Aug;33(8):1125-36.
- Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, Moore DH, Ziegler J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer. 2011 Jul;21(5):846-51. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bc7e3.
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Eur J Cancer. 2013 Jan;49(1):132-41.
- Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. Int J Gynecol Cancer. 2009 Jul;19(5):826-9.
- Manchanda R, Abdelrahman A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, Burnell M, Side L, Gessler S, Saridogan E, Oram D, Jacobs I, Menon U. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. BJOG. 2011 Jun;118(7):814-24.
- Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, Spatti G, Radice P, Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2006 Oct;30(10):1222-30

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21: 134-47

Medeiros F, Muto MG, Lee Y. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):230-6

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Rol van uterusextirpatie

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Rol uterusextirpatie' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):52-6.
- Roelofsen T, van Kempen LC, van der Laak JA, van Ham MA, Bulten J, Massuger LF. Concurrent Endometrial Intraepithelial Carcinoma (EIC) and Serous Ovarian Cancer: Can EIC Be Seen as the Precursor Lesion? *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Mar;22(3):457-64.
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(1):132-41.
- 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.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Effectiviteit en veiligheid

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Effectiviteit en veiligheid' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Kenkhuis MJ, de Bock GH, Oude Elferink P, Arts HJ, Oosterwijk JC, Jansen L, Mourits MJ. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 2010, Jul;66(3):310-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.018. Epub 2010 Apr 21.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609–1615.
- 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.
- Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75
- Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, Moore DH, Ziegler J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul;21(5):846-51. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bc7e3.
- 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.
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):132-41.
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):230-6
- Carlson JW, Miron A, Jarboe EA et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4160-5.
- Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004; 90: 1492-7.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-92.
- Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, et al. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Nov;5(11):1291-7.
- Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or

BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1547-53

Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. Obstet Gynecol. 2013 Jan;121(1):14-24.

Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009 Jan 21;101(2):80-7.

Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, van der Kolk DM, Meijer K, Oosterwijk JC, van der Vegt B, Greuter MJ, de Bock GH. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Nov;5(11):1291-7.

Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, Gevensleben H, Büttner R, Ulrich U, Schmutzler RK. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Arch Gynecol Obstet. 2011 Mar;283(3):623-7.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Counseling

Wat moet worden besproken tijdens counseling omtrent RRSO?

Bij counseling omtrent RRSO, de aard van de ingreep en de timing ervan wordt minimaal het volgende besproken:

- Ovariële screening om ovariumcarcinoom in een vroeg-stadium op te sporen is niet effectief.
- Om het risico op ovariumcarcinoom zo klein mogelijk te maken wordt RRSO geadviseerd voor het risico stijgt, mits kindervens voltooid. Indien uitgevoerd voor de leeftijd van 35-40 jaar bij *BRCA1* en 40-45 jaar bij *BRCA2* is de effectiviteit ongeveer 96%; indien uitstel tot latere leeftijd neemt de effectiviteit af
- De timing van de ingreep dient samen met patiënte te worden bepaald, afhankelijk van de persoonlijke situatie van patiënte, waarbij afgesloten kindervens het belangrijkste is.
- Adnexpathologie door middel van echoscopisch onderzoek dient pre-operatief te zijn uitgesloten.
- De methode van opereren (in principe per laparoscopie, in dagbehandeling) wordt besproken, evenals samenstelling van het operatieteam, wijze van anesthesie (algehele anesthesie), mogelijke complicaties en risico's en specifiek conversierisico naar laparotomie, afhankelijk van de voorgeschiedenis.
- Restrisico op peritoneaal gelokaliseerd hooggradig sereus carcinoom wordt besproken (<1% of hoger, afhankelijk van leeftijd ttv RRSO), waarvoor screening niet effectief is.
- Een RRSO is per definitie een electieve ingreep, derhalve kan na een zorgvuldige risico analyse besloten worden dat de risico's van de ingreep niet opwegen tegen het risico-reducerend effect op ovariumcarcinoom, zoals bij ernstige co-morbiditeit (ernstige COPD, extreme obesitas, hoge leeftijd etc.) en na uitgebreide abdominale chirurgie of in geval van gemetastaseerd mammacarcinoom.
- De gevolgen van iatrogene vroege menopauze en de mogelijke preventieve maatregelen om overgangsklachten op korte en langere termijn te voorkomen en de indicatie voor hormonale substitutie bij vrouwen < 45 jaar (tenzij eerdere diagnose mammacarcinoom) worden besproken (zie hoofdstuk Korte en lange termijn effecten - na RRSO).

Hierbij is het van belang dat de patiënte het consult verlaat met het gevoel dat ze gesteund wordt en dat ze de nodige handvatten heeft om met de situatie om te gaan ('empowerment'). Ook wordt nazorg aangeboden mbt climacteriele en/of seksuele klachten

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Korte en langetermijneffecten na RRSO

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Vrouwen die als gevolg van de RRSO op premenopauzale leeftijd acuut in de overgang komen, hebben vaker en ernstiger oestrogeen-derivingsklachten dan na een natuurlijke overgang [Campfield 2011 ([2011](#)), Michelsen 2009 ([2009](#))]. Op korte termijn (binnen een week) ontstaan de typische overgangsklachten zoals opvliegers en nachtzweeten. Op de middellange termijn (na maanden-jaren) kunnen symptomen ontstaan van dyspareunie en mictieklachten in de vorm van urgency ten gevolge van urogenitale atrofie. Ook wordt frequent verminderde libido gemeld en vaginale droogheid. Deze klachten kunnen leiden tot seksuele problemen [Campfield 2011 ([2011](#)), Finch 2011 ([2011](#)), Michelsen 2009 ([2009](#))]. Daarnaast kunnen vrouwen atypische klachten ontwikkelen zoals stemmingswisselingen, spier- en botpijnen.

Op de lange termijn neemt mogelijk de kans op osteoporose toe, hoewel daarover weinig (goed) onderzoek is gepubliceerd [Michelsen 2009 ([2009](#)), Cohen 2011 ([2012](#))]. Hormonale suppletie therapie (HST) na de menopauze is geassocieerd met een afname van het risico op osteoporotische fracturen bij vrouwen [Hippesley-Cox 2009 ([2009](#))]. Een vervroegde, iatrogene menopauze lijkt ook het risico op cardiovasculaire problemen te verhogen [Atsma 2006 ([2006](#)), Santen 2010 ([2010](#)), Rocca 2009 ([2009](#))], wat in positieve zin wordt beïnvloed door langdurige oestrogeen toediening te starten kort na de overgang [Schierbeck 2012 ([2012](#))]. Er wordt door enkelen als gevolg van vervroegde menopauze een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie, cognitieve problemen, de ziekte van Parkinson en psychologische problematiek zoals depressie en angststoornissen genoemd [Rivera 2009 ([2009](#)), Rocca 2009 ([2009](#))], maar dit wordt door anderen tegengesproken [Michelsen 2009 ([2009](#))]. In het algemeen wordt consistent gevonden dat vroegtijdige of vroege menopauze gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit [Shuster 2008 ([2008](#))]. Het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) vermindert de ernst en frequentie van climacteriële klachten, maar neemt niet alle symptomen weg [Santen 2010 ([2010](#)), Shuster 2008 ([2008](#)), Madalinska 2006 ([2006](#))]. Hormonale substitutie is echter gecontra-indiceerd bij vrouwen na mammacarcinoom (zie ook [richtlijn Mammacarcinoom](#) [Oncoline 2012]). Voorts zien vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op basis van een *BRCA*-mutatie of familiale belasting soms af van hormonale substitutie om het risicoreducerend effect van de premenopauzale RRSO op het mammacarcinoomrisico volledig te benutten. In dit hoofdstuk zullen de verschillende aspecten bij een vervroegde menopauze aan de orde komen.

Een RRSO heeft vergaande consequenties, zowel op korte als op lange termijn. Er is veel controverse over de beste gezondheidsbenadering na de ingreep. De groep vrouwen is heterogeen; van gezonde vrouwen tot vrouwen die geconfronteerd zijn geweest met (mamma)carcinomen en daar behandeling voor hebben gehad of ondergaan. Een landelijk, prospectief onderzoek met aandacht voor alle aspecten is nodig om de kans op kanker te verminderen, zonder verlies van kwaliteit van leven en zonder toename van ziekte op lange termijn.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015



Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- Campfield Bonadies D, Moyer A, Matloff ET. What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. 2011;10(1):79-85.
- Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr;113(1):128-33.
- Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):163-8.
- Cohen JV, Chiel L, Boghossian L, Jones M, Stopfer JE, Powers J, Rebbeck TR, Nathanson KL, Domchek SM. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. 2012 Mar;11(1):69-75.
- Hippesley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009 Nov 19;339:b4229.
- Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13(2):265-79.
- Santen RJ, Allred C, Ardoin SP, et al. Executive summary: postmenopausal hormonotherapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):S1-S66.
- Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, Melton LJ 3rd. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Jan;5(1):39-48.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012 Oct 9;345:e6409.
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009 Jan-Feb;16(1):15-23.
- Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause International* 2008; 14: 111-116.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-82.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Kortetermijneffecten na RRSO

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Kortetermijneffecten na RRSO](#)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Leefstijladviezen

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Leefstijladviezen' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD006108. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2011;(5):CD006108.
- Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Current alcohol use, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1483-6.
- Ziv-Gal A, Flaws JA. Factors that may influence the experience of hot flushes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt).* 2010 Oct;19(10):1905-14.
- Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2011 Jun;14(3):302-20.
- Mijatovic v, Vries H de, Slikke JW van der. Overgangsklachten: evidence-based behandelopties anno 2012. Tijd voor nuanceren. *Ned T voor Obst Gynecol* 2012;125:12-17
- Maki PM. New data on mindfulness-based stress reduction for hot flashes: how do alternative therapies compare with selective serotonin reuptake inhibitors? *Menopause.* 2011 Jun;18(6):596-8.
- Vaze N, Joshi S. Yoga and menopausal transition. *J Midlife Health.* 2010 Jul;1(2):56-8.
- Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4124-33.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Medicatie tegen opvliegers

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Medicatie tegen opvliegers' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2059-2063
- Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D: Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol.* 2001; 2:199-204
- Buijs C, Mom CH, Willemse PH, Marika Boezen H, Maurer JM, Wymenga AN, de Jong RS, Nieboer P, de Vries EG, Mourits MJ. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study . *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):573-80
- Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Jan;57(1):63-77.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2057-71.
- Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 43-469
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-2834.
- Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy.* 2009 Jan;29(1):74-81.
- Colau JC, Vincent S, Marijnen P, Allaert FA. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs R D.* 2012;12(3):107-19.
- Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010;66(4):333-43.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD004923.
- North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause.* 2011 Jul;18(7):732-53. doi: 10.1097/gme.0b013e31821fc8e0.
- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (Cimicifuga racemosa): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):455-66.
- Helferich, W.G., J.E. Andrade, M.S. Hoagland, Psychoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology.* 2008 Oct;16(5):219-26
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus

placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev.2004 Oct 18;(4):CD002978.

Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004143. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD004143.

Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecol Oncol. 2011 Apr;121(1):163-8.

Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):447-54.

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012, 21: 134-47

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

Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304(9):967-75

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810

Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, et al. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Nov;5(11):1291-7.

Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1045-54.

Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. Menopause International 2008; 14: 111–116

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ 2012 Oct 9;345:e6409.

Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004 Feb 7;363(9407):453-5.

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol- Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):135-46.

Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6890-8.

Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Oncol. 2012;30(33):4124-33.

M. Hickey, C. Saunders, A. Partridge et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. Ann Oncol, 19 (2008), pp. 1669–1680.

Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. JNCI 2008; 100: 1361-67

Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. BMC Womens Health. 2010 Oct 20;10:28

Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenkholt AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, Andersen MK, Sunde L, Kølvrå S, Gerdes AM. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clin Genet. 2011 May;79(5):431-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01604.x. Epub 2011 Jan 4.

Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MBE, Jager A et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. Annals Oncology 2013; 24: 2029-35.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003 Jun 25;289(24):3243-53

- Beral V. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419-427
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008536.
- Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG. 2007 Dec;114(12):1522-9.
- Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. Obstet Gynecol. 1999Feb;93(2):258-64.
- Ziaei S, Moghassemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. Climacteric. 2010 Apr;13(2):147-56.
- Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. Climacteric. 2001;4:314-9.
- Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. Climacteric. 2009 Apr;12(2):114-21.
- Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavin P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. Fertil Steril 2004;81:617-23.
- Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(4):717-22
- Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas. 2001 Nov 30;40(2):159-64.
- Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2011 Jun;14(3):302-20.
- Mijatovic v, Vries H de, Slikke JW van der. Overgangsklachten: evidence-based behandelopties anno 2012. Tijd voor nuanceren. Ned T voor Obst Gynecol 2012;125:12-17
- Santen RJ, Allred C, Ardoin SP, et al. Executive summary: postmenopausal hormonetherapy: an endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(Suppl 1):S1-S66
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdinarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. J Clin Oncol 2006; 24: 3576-82.
- Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006108. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2011;(5):CD006108.
- Ziv-Gal A, Flaws JA. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. J Womens Health (Larchmt). 2010 Oct;19(10):1905-14.
- Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Current alcohol use, hormone levels, and hot flashes in midlife women. Fertil Steril. 2007 Jun;87(6):1483-6.
- Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. Menopause. 2011 Jun;18(6):611-20.
- Maki PM. New data on mindfulness-based stress reduction for hot flashes: how do alternative therapies compare with selective serotonin reuptake inhibitors? Menopause. 2011 Jun;18(6):596-8.
- Vaze N, Joshi S. Yoga and menopausal transition. J Midlife Health. 2010 Jul;1(2):56-8.
- Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001395. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD001395. 17943751
- Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):221-35.
- Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. J Clin Oncol. 2011 Oct 10;29(29):3842-6.

Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3862-8.

Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-92.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Psycho-seksuele problemen

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijnen database worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Psycho-seksuele problemen' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6890-8.

Hallowell N, Jacobs I, Richards M, Mackay J, Gore M. Surveillance or surgery? A description of the factors that influence high risk premenopausal women's decisions about prophylactic oophorectomy. J Med Genet. 2001 Oct;38(10):683-91.

Meiser B, Tiller K, Gleeson MA, Andrews L, Robertson G, Tucker KM. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. Psychooncology. 2000 Nov-Dec;9(6):496-503.

Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecol Oncol. 2011 Apr;121(1):163-8.

Elit L, Esplen MJ, Butler K et al. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. Fam Cancer 2001;1:149-156.

Fry A, Busby-Earle C, Rush R, Cull A. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. Psychooncology. 2001 May-Jun;10(3):231-41.



# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Hormonale suppletie therapie bij seksuele problemen

## Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Hormonale suppletie therapie bij seksuele problemen](#)' in de bijlagen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Santen RJ, Allred C, Ardoyn SP, et al. Executive summary: postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):S1-S66.

Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*, 2011 Apr;121(1):163-8.

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdinarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-82.

Elit L, Esplen MJ, Butler K et al. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer* 2001;1:149-156.

Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric*. 2009 Apr;12(2):114-21.

Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53.

Hughes CL, Wall, LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol* 1991;40(1): 42-5.

Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 25;165(14):1582-9.

# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Therapie voor klachten van urogenitale atrofie

## Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Therapie voor klachten van urogenitale atrofie](#)' in de bijlagen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. Menopause. 2012 Jan;19(1):109-17.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD001500.
- Santen RJ, Allred C, Ardoin SP, et al. Executive summary: postmenopausal hormonotherapy: an endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(Suppl 1):S1-S66.
- Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M, Ravarino N, Ponzzone R, Sismondi P. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. Gynecol Endocrinol. 2010 Jun;26(6):404-12.
- Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? Eur J Cancer. 2005 Nov;41(17):2673-81.
- Elit L, Esplen MJ, Butler K et al. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. Fam Cancer 2001;1:149-156.
- Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6890-8.
- Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecol Oncol, 2011 Apr;121(1):163-8.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdinarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. J Clin Oncol 2006; 24: 3576-82.

## **Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Langetermijneffecten: cardiovasculair risico**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Invloed RRSO op risico hart- en vaatziekten

## Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Invloed RRSO op risico hart- en vaatziekten' in de bijlagen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. Menopause. 2010 May-Jun;17(3):506-10.
- Choi MS, Shin H. Reliability and validity of the Menopausal Symptom Scale. Women Health. 2015;55(1):58-76.
- Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. Ann Epidemiol. 1998 May;8(4):229-35.
- Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, Psaty BM, Gao DL, Checkoway H, Thomas DB. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. Int J Epidemiol. 2011 Dec;40(6):1510-8.
- Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas. 2007 Apr 20;56(4):411-9.
- Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 1999 May 24;159(10):1061-6.
- 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.
- Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and stroke mortality: cohort study with 3561 stroke deaths during 37-year follow-up. Stroke. 2004 Jul;35(7):1548-51. Epub 2004 Jun 3.
- Lapidus L, Bengtsson C, Lindquist O. Menopausal age and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1985;130:37-41.
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. Maturitas. 2006 Jan 20;53(2):226-33.
- Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006;13(2):265-79.
- Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. Am J Obstet Gynecol 2009;200:140e1-e9.
- Ingelsson E et al. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. Eur Heart J 2011; 32: 745-750.
- Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S, Manson JE. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2009 May;113(5):1027-37.
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality

after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009 Jan-Feb;16(1):15-23.

Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med. 2011 Apr 25;171(8):760-8

# Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Invloed van HST op hart- en vaatziekten na RRSO

## Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaleiteisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'Invloed van HST op hart- en vaatziekten' in de bijlagen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 Jul 17;288(3):321-33
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and year since menopause. JAMA. 2007 Apr 4;297(13):1465-77.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ 2012 Oct 9;345:e6409.
- Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S, Manson JE. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2009 May;113(5):1027-37.
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009 Jan-Feb;16(1):15-23.
- Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med. 2011 Apr 25;171(8):760-8
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. Maturitas. 2006 Jan 20;53(2):226-33.
- Laliberté F, Dea K, Duh MS, et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. Menopause. 2011 Oct;18(10):1052-9.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. N Engl J Med 2008;359:697-708

Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. [Menopause 2006;13\(2\):265-79.](#)

Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. [Am J Obstet Gynecol 2009;20:140e1-e9](#)

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid](#)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):586-613.



## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Screening op verhoogd cardiovasculair risico

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Screening op verhoogd cardiovasculair risico](#)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635-1701

Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):791-8

Ikedo H, et al. Effects of candesartan for middle-aged and elderly women with hypertension and menopausal-like symptoms. Hypertens Res 2006;29: 1007-12.

Szmuiłowicz ED, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. Menopause 2011;18:603-10.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - RRSO en osteoporose

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijnen database worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand 'RRso en osteoporose' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Apr;113(1):128-33.

Cohen JV, Chiel L, Boghossian L, Jones M, Stopfer JE, Powers J, Rebbeck TR, Nathanson KL, Domchek SM. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer.* 2012 Mar;11(1):69-75.

Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, Eckersley B, Clayton R, Hopwood P, Selby P, Howell A, Evans DG. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. *Br J Cancer.* 2011 Jun 28;105(1):22-7.

Tuppurainen M, Kröger H, Honkanen R, et al. Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, Alhava E. Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Sep;74(8):624-8.

Van der Voort D, van der Weijer P, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older ages. *Osteoporos Int.* 2003;14:525-530.

Banks E, Reeves GK, Beral V, Balkwill A, Liu B, Roddam A; Million Women Study Collaborators. Hip fracture incidence in relation to age, menopausal status, and age at menopause: prospective analysis. *PLoS Med.* 2009 Nov;6(11):e1000181.

Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71.

Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S, Manson JE. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2009 May;113(5):1027-37.

Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2011 Apr 25;171(8):760-8

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linker kolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Aanbevelingen

Het is voor alle zorgverleners van belang om routinematig de familieanamnese uit te vragen met het focus op mamma-, ovarium(tuba)-, endometrium- en coloncarcinoom.

Na diagnose ovariumcarcinoom dient elke patiënt gecounseld te worden over de kans dat dit veroorzaakt kan zijn door een erfelijke DNA afwijking.

Door een test te verrichten op tumor-DNA kan een selectie gemaakt worden voor wie verwijzing naar de klinisch geneticus zinvol is. Ongeveer 1/5 patiënten met ovariumcarcinoom heeft een afwijking in het tumor DNA en daarmee een indicatie voor kiembaan DNA-onderzoek

Ook kan gekozen worden voor counseling en aansluitend directe afname van bloed voor DNA onderzoek op erfelijke aanleg.

Ook vrouwen zonder afwijking in het tumor DNA maar met een positieve familie anamnese hebben een indicatie voor klinisch genetische counseling.

Counseling over verhoogd risico op ovariumcarcinoom dient te gebeuren door specialisten op dit gebied; een klinisch geneticus en/of gynaecoloog met aandachtsgebied erfelijke kanker.

Er wordt aanbevolen om de consequenties van het verhoogd risico op ovariumcarcinoom te bespreken bij een polikliniek familiale tumoren of met een gynaecoloog met aandachtsgebied erfelijke tumoren (zie hoofdstuk Ovariële screening en hoofdstuk Preventieve chirurgie).

Er wordt aanbevolen om patiënten tijdens de gehele periode van counseling en preventieve chirurgie en ook in de nazorg, regelmatig te informeren over sociale steungroepen en lotgenotencontact (<https://kankerindefamilie.nl/>)

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra

### Uitgangsvraag

Wat is de taakverdeling tussen de algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra in de behandeling van erfelijk ovariumcarcinoom?

### Aanbevelingen

Primaire counseling over verhoogd risico op ovariumcarcinoom dient te gebeuren door een klinisch geneticus.

Er wordt aanbevolen om de consequenties van het verhoogd risico op ovariumcarcinoom te bespreken bij een polikliniek familiale tumoren of met een gynaecoloog met aandachtsgebied erfelijke tumoren (zie hoofdstuk Ovariële screening en hoofdstuk Preventieve chirurgie).

Nadat er in een klinisch genetisch centrum mutatieanalyse is gedaan, wordt de uitslag besproken met de patiënte en haar familie/naasten. Aan een klinisch genetisch centrum zijn maatschappelijk werkenden of psychologen verbonden met aandachtsgebied familiale kanker die betrokken kunnen zijn in geval van een aangetoonde mutatie (en zo nodig ook al in het voortraject bij de besluitvorming tot het laten verrichten van DNA onderzoek) [De Bock 2012 ([10](#)), de Hullu 2011 ([2011](#))].

*BRCA*- en Lynch syndroom-mutatiedraagsters dienen daarna te worden verwezen naar een polikliniek familiale tumoren. Zij zullen daar voor wat betreft de counseling met betrekking tot ovariumcarcinoom (en in geval van Lynch syndroom ook voor endometriumcarcinoom) gezien worden door een gynaecoloog met aandachtsgebied familiale tumoren. Idealiter is er de mogelijkheid om het consult bij de gynaecoloog te combineren met een consult bij de arts die patiënte counselt en screent in geval van verhoogd risico op mammacarcinoom. Het bezoek aan een polikliniek voor familiale tumoren heeft een aantal belangrijke voordelen:

- Expertise op gebied van counseling over risico's en risicocommunicatie.
- Expertise op het gebied van procedure en consequenties preventieve chirurgie.
- Expertise op het gebied van (contra-)indicaties hormonale substitutie en kanker.
- Expertise op het gebied van mogelijkheden PGD, PND en andere opties ter preventie van overdragen erfelijke belasting.
- Participatie in gereguleerde multidisciplinaire patiëntenbesprekingen binnen de polikliniek familiale tumoren.
- Mogelijkheden voor lotgenotencontact.
- Mogelijkheid voor participatie in wetenschappelijk onderzoek.

Indien patiënte reeds bekend is bij een gynaecoloog buiten een polikliniek voor familiale tumoren, wordt in geval van besluit tot preventieve chirurgie, door patiënte gekozen voor de locatie van de eventuele preventieve chirurgie. Medisch technisch gesproken kan een RRSO in elk ziekenhuis plaatsvinden, mits uitgevoerd conform deze richtlijn, zie hoofdstuk Preventieve chirurgie. Het voordeel van een operatie in de eigen regio is de beperkte reisafstand. Een voordeel van een operatie in het centrum van de polikliniek familiale tumoren is de mogelijke participatie in wetenschappelijk onderzoek, de mogelijkheid voor opslag

van het weefsel in de weefselbank en histopathologische beoordeling volgens protocol. Uit een studie van Domchek [2010 ([, 2010](#))] blijkt dat histopathologisch onderzoek van weefsel verwijderd tijdens een RRSO in een centrumziekenhuis vaker compleet en conform de richtlijn is verricht dan in een perifeer ziekenhuis (75% vs. 30%).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

De Bock GH, Hesselink JW, Roorda C, De Vries J, Hollema H, Jaspers JP, Kok T, Werker PM, Oosterwijk JC, Mourits MJ. Model of care for women at increased risk of breast and ovarian cancer. *Maturitas* 2012 Jan;71(1):3-5

De Hullu JA, Kets CM, Massuger LF, Ligtenberg ML, van Ham MA, Hoogerbrugge N. Familial history of ovarian carcinoma: policy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155:A2392.

Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Rol verwijzers in opsporing en signalering

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van verwijzers (huisartsen en andere specialisten) in opsporing en signalering?

### Aanbevelingen

Het is voor alle zorgverleners van belang om routinematig de familieanamnese uit te vragen met het focus op mamma-, ovarium(tuba)-, endometrium- en coloncarcinoom.

Er is weinig literatuur over de organisatie van zorg.

Het is voor alle zorgverleners (huisartsen en andere specialisten) van belang om routinematig de familieanamnese uit te vragen met het focus op mamma-, ovarium(tuba)-, endometrium- en coloncarcinoom; niet alleen wat betreft aanwezigheid van kanker in de familie en op welke leeftijd, maar ook het aantal familieleden dat geen kanker heeft gekregen is informatief. Sommige families hebben, doordat er veel mannelijke familieleden zijn, 'weinig kans' gekregen om gynaecologische kanker te ontwikkelen. Idealiter is er in het elektronisch patiënten dossier (EPD) van ziekenhuizen voor de familieanamnese een aparte module, die bruikbaar is voor alle specialismen.

Huisartsen en andere specialisten kunnen te allen tijde contact opnemen met een afdeling klinische genetica om te overleggen of de familieanamnese aanleiding is voor een verwijzing. Zie hoofdstuk Beleid klinische genetica.

Om te bepalen of er bij een patiënte of in haar familie een (sterk) verhoogd risico is op erfelijke borst-/eierstokkanker of erfelijke darmkanker, zijn er online tools beschikbaar op de websites van klinisch genetische centra van de universitair medische centra; zie hoofdstuk Risico op ovariumcarcinoom. Omdat het vóórkomen van ovariumcarcinoom een belangrijke rol kan spelen in *BRCA*- en Lynch families kan het gebruik van deze tools aanvullende informatie geven.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom - Patiëntenverenigingen/informatiebronnen

### Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand '[Patiëntenverenigingen/informatiebronnen](#)' in de bijlagen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 15-06-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.